

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Hamelmann

ANTIBIOTIKUM-KONZENTRATION IM SERUM, IM
LEBERGEWEBE UND DER LEBERGALLE.
UNTERSUCHUNGEN AM MENSCHEN NACH
I. V. -INJEKTION VON
2 g CEPHRADIN UND 2 g CEPHACETRIL.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ANGELIKA HAXTER, geb. Rox
aus Beverungen

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Hamelmann

ANTIBIOTIKUM-KONZENTRATION IM SERUM, IM
LEBERGEWEBE UND DER LEBERGALLE.

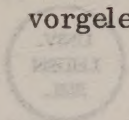
UNTERSUCHUNGEN AM MENSCHEN NACH
I. V. -INJEKTION VON
2 g CEPHRADIN UND 2 g CEPHACETRIL.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von



ANGELIKA HAXTER, geb. Rox

aus Beverungen

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 1.10.1976

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan:	Prof. Dr. med. Neurath
Referent:	Prof. Dr. med. D. Maroske
Correferent:	Prof. Dr. med. H. Hamelmann

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Therapie der Gallenwegsinfektionen	1
1.2 Wirksamkeit der Antibiotika bei Gallenwegserkrankungen	2
1.2.1 Antibiotikaspiegel in der Galle	3
1.2.2 Antibakterielles Spektrum	4
1.2.3 Leberfunktion bei Antibiotikatherapie	5
1.3 Antibiotikatherapie durch die Cephalosporin- derivate: Cephradin und Cephacetril	6
1.3.1 Chemische Definition und Formel	7
1.3.1.1 Cephradin	7
1.3.1.2 Cephacetril	7
1.3.2 Pharmakokinetik	8
1.3.2.1 Cephradin	8
1.3.2.2 Cephacetril	9
1.3.3 Wirkungsspektrum	9
1.4 Problemstellung	10
1.4.1 Erreichen Cephradin und Cephacetril thera- peutisch wirksame Konzentrationen in Galle und Leber ?	10
1.4.2 Beeinflußt die Hyperbilirubinämie die Antibiotikawirksamkeit bei Gallenwegs- infektionen ?	10
1.4.3 Wie verhält sich die Antibiotikawirksam- keit bei Gallenwegsinfektionen und Nierenfunktionsstörungen ?	10

	Seite
2. METHODIK	11
2.1 Untersuchungskollektiv	11
2.2 Operation	12
2.3 Postoperative Behandlung	13
2.4 Untersuchungsanordnung	13
2.4.1 Serumproben und Leber-Probeexzisionen	13
2.4.2 Serum- und Galleproben	15
2.5 Physikalische und chemische Blutuntersuchungen	16
2.5.1 Probeentnahme	16
2.5.2 Bestimmungsmethoden	17
2.5.2.1 Hämoglobin	17
2.5.2.2 Hämatokrit	17
2.5.2.3 Leukozytenzahl	17
2.5.2.4 Elektrolytmessungen	17
2.5.2.5 Kreatinin	17
2.5.2.6 Bilirubin	18
2.5.2.7 Serumenzyme	18
2.5.2.8 Gesamteiweiß	18
2.5.2.9 Elektrophorese	18
2.6 Antibiotikakonzentrationen	18
2.7. Statistische Auswertung	19
3. ERGEBNISSE	20
3.1 Präoperative Befunde des Patientenkollektivs zur Gewinnung von Serum- und Lebergewebsproben	20
3.1.1 Physikalische Blutuntersuchungen	21
3.1.2 Chemische Blutuntersuchungen	21

	Seite
3.1.2.1 Serum-Elektrolyte	21
3.1.2.2 Kreatinin	21
3.1.2.3 Bilirubin und Serumenzyme	21
3.1.2.4 Gesamteiweiß	21
3.2 Prä- und postoperative Befunde des Patientenkollektivs zur Gewinnung von Serum- und Galleproben	22
3.2.1 Physikalische Blutuntersuchungen	26
3.2.2 Chemische Blutuntersuchungen	26
3.2.2.1 Serum-Elektrolyte	26
3.2.2.2 Kreatinin	26
3.2.2.3 Bilirubin und Serumenzyme	26
3.2.2.4 Gesamteiweiß und Elektrophorese	27
3.2.3 Galle-Flow	27
3.2.4 Viskosität	27
3.3 Antibiotikakonzentrationen	30
3.3.1 Antibiotikakonzentrationen im Lebergewebe und im Serum	30
3.3.1.1 Serum	34
3.3.1.2 Lebergewebe	34
3.3.1.3 Quotient aus Antibiotikumkonzentration im Lebergewebe und Antibiotikumkonzentration im Serum $\frac{K_L}{K_S}$	35
3.3.2 Antibiotikakonzentrationen in Galle und Serum	36
3.3.2.1 Serum	38
3.3.2.2 Galle	39
3.3.3 Quotient aus Antibiotikumkonzentration in der Galle und Antibiotikumkonzentration im Serum (G/S)	41
3.3.4 Verhalten der Antibiotikakonzentrationen in Galle bei Patienten mit Hyperbilirubin- ämie im Vergleich zu Patienten ohne Hyperbilirubinämie	45

	Seite
3.3.4.1 Cephradin	45
3.3.4.2 Cephacetril	46
4. DISKUSSION	48
4.1 Antimikrobiologische Aktivität	48
4.2 Pharmakokinetik unter besonderer Berücksichtigung der biliären Ausscheidung	50
4.2.1 Beeinflussung der biliären Ausscheidung durch Hyperbilirubinämie	52
4.2.2 Antibiotikakonzentrationen bei Gallenwegsinfektionen und Nierenfunktionsstörungen	53
4.3 Eignung der Cephalosporinderivate zur Behandlung von entzündlichen Gallenwegserkrankungen	54
5. ZUSAMMENFASSUNG	55
6. LITERATURVERZEICHNIS	57

1. E I N L E I T U N G

1.1 Therapie der Gallenwegsinfektionen

Oft ist es die bakterielle Infektion, die das Krankheitsbild der Cholepathie zum letalen Ende führen kann. Die Cholostase stellt einen wichtigen Faktor in der Pathogenese der infektiösen Gallenwegserkrankungen dar. Sowohl bei der extrahepatischen Cholostase, bedingt durch ein mechanisches Abflußhindernis im Ductus hepaticus communis, im Ductus choledochus oder durch Dyskinesien der Gallenblase und -gänge, als auch bei der intrahepatischen Cholostase, die hauptsächlich funktioneller Natur ist, kommt es leicht zu einer Besiedlung der Gallenwege mit Erregern. Oft handelt es sich zunächst um eine abakterielle Entzündung (MÖLLER, 1968; DÖLLE, 1973). Die toxische Wirkung von zum Teil veränderten Bestandteilen der Galle soll ursächlich für eine chemische Entzündung sein (DÖLLE, 1973). Auch GEDIGK (1974) macht chemische Reize, bedingt durch eine übersättigte oder abnorm zusammengesetzte Galle - besonders einen temporär erhöhten Gehalt an Gallensäuren - sowie einen Reflux von Pankreas- oder Duodenalsaft in die Gallengänge für die Entstehung der abakteriellen Cholecystitis und Cholangitis verantwortlich. Durch ascendierende Keime aus dem Darm kann sich zu der abakteriellen Entzündung leicht eine bakterielle hinzugesellen.

Die drohenden Komplikationen und Spätfolgen der Cholecystitis und Cholangitis ¹⁾ erfordern eine sofortige chemotherapeutische Behandlung. Diese ist - wie auch andere konservative Maßnahmen - nur eine symptomatische Therapie,

¹⁾ Gallenblasenempyem, -gangrän, Perforation der Gallenblase mit Peritonitis, Verklebung der Gallenblase mit dem Mesocolon, dem Netz und dem Duodenum, Stenosen der Gallenwege bei der sekundär sklerosierenden Cholangitis.

die nicht zur Beseitigung der Krankheitsursache führt. Es ergibt sich daher die Forderung nach der Operation, wobei die Frühoperation und die Operation im freien Intervall diskutiert werden.

Die Chemotherapie kann einerseits als Operationsvorbereitung angesehen werden, indem durch Beseitigung der Infektion das Operationsrisiko gesenkt wird - andererseits bleibt die Chemotherapie einzige Behandlungsmöglichkeit, wenn aufgrund anderer Faktoren - wie Alter des Patienten, Schwäche, Diabetes, Herzinsuffizienz etc. - die Operation ein zu hohes Risiko darstellt (GERNER, 1964). Bei Cholangitiden, die auf dem Boden einer funktionellen Cholestase ohne mechanisches Abflußhindernis entstanden sind, und gelegentlich bei multiplen Leberabszessen kann die Antibiotikatherapie ebenfalls als die adäquate Behandlung angesehen werden.

1.2 Wirksamkeit der Antibiotika bei Gallenwegserkrankungen

Seit Beginn der Chemotherapie durch Paul EHRLICH (1906) sind eine Vielzahl neuer chemotherapeutischer Substanzen hergestellt worden. Eine gezielte Anwendung der Chemotherapie bei der Fülle des Angebots durch die pharmazeutische Industrie wird nur bei kritischer Betrachtung möglich.

Antibiotika bzw. Chemotherapeutika, die sich bei der Behandlung von Gallenwegsinfektionen als wirksam erweisen sollen, müssen folgende Voraussetzungen erfüllen:

1. hohe Wirkspiegel in der Galle; das heißt: die Leber muß in der Lage sein, das Präparat aufzunehmen und in unveränderter Form oder als aktive Metaboliten in die Galle zu sezernieren
2. das antibakterielle Spektrum der Substanz muß sämtliche pathogenen Keime der Galle einschließen

3. durch die Substanz sollte möglichst keine Beeinträchtigung der Leberfunktion erfolgen, bei sonst fehlender oder geringer Systemtoxizität.

1.2.1 Antibiotikaspiegel in der Galle

Eine wirksame Therapie der Infektionen im Bereich der Leber und Gallenwege (Cholecystitis, Cholangitis und Cholangiolitis) erfordert neben genügend hohen Serumkonzentrationen vor allen Dingen eine hohe Medikamentenkonzentration in der Galle.

BRETTE u. Mitarb. (1965/66) haben folgende Antibiotikakategorien auf der Grundlage des biliären Ausscheidungsmechanismus aufgestellt:

1. Kategorie: Antibiotika mit niedriger biliärer Ausscheidungsquote, d.h. solche, die durch einfache Filtration in der Leber eliminiert werden und deren Passage vom Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Leber sowie dessen Dauer abhängt.
2. Kategorie: Antibiotika mit mittlerer und hoher biliärer Ausscheidungsquote, die in der Leber bzw. den Gallenwegen aktiv angereichert werden, so daß der Gallenspiegel stets höher liegt als der Blutspiegel.

Antibiotika, die also antibakteriell wirksame Serumkonzentrationen erreichen und unter die 2. Kategorie einzureihen sind, können sowohl im Gallenwegssystem direkt, als auch über den Blutweg (via Verzweigungen der Arteria cystica), auf die intramural lokalisierten Erreger einwirken.

Diese Bedingungen erfüllen die Tetracycline, die nach SIMON und STILLE (1973) einen Gallespiegel von 500 - 1000 % des Blutspiegels erreichen können. Bisher waren die Tetracycline das Mittel der Wahl bei Gallenwegsentzündungen (GERNER, 1964; MÜLLER, 1968; DÖLLE, 1973; WEIS, 1973). Die Autoren weisen jedoch auf die möglicherweise auftretenden, unangenehmen Nebenwirkungen der Tetracycline hin, so daß dem Breitspektrumantibiotikum Ampicillin, mit einem Gallenspiegel von 50 - 150 - 300 % des Blutspiegels nach SIMON und STILLE (1973) vor den Tetracyclinen der Vorrang gegeben wird (DÖLLE, 1973; MATTERN, 1974). Chloramphenicol, Gentamycin, Rifamycin, Kanamycin, Polymyxin B, Colistin und die Sulfonamide besitzen für die Therapie der Gallenwegsinfektionen nur noch geringe Bedeutung, da sie die oben genannten Voraussetzungen nicht erfüllen (WEIS, 1973; SIMON und STILLE, 1973). MÜLLER (1968) sowie SIMON und STILLE (1973) schlagen neben den Tetracyclinen und dem Ampicillin die Cephalosporine als Therapiemöglichkeit bei Cholecystitis und Cholangitis vor.

1.2.2 Antibakterielles Spektrum

Um eine gezielte antibiotische Therapie durchführen zu können, bedarf es nach Möglichkeit eines vorherigen Erregernachweises in der Galle und einer Resistenzbestimmung. Die Isolation der Keime ist jedoch in den seltensten Fällen möglich. Der oft zitierten Duodenalsondierung kommt nur bei der Suche nach speziellen Keimen, z.B. Salmonellen oder Lamblien, Bedeutung zu. In der Regel kann man auf sie verzichten, zumal der Keimgehalt im Duodenalsaft sehr schlecht mit den im Gallengangssystem vorhandenen Bakterien übereinstimmt (MÜLLER, 1968; WEIS, 1973). Man ist also häufig gezwungen, ohne Kenntnis der Erreger zu

therapieren, wobei die experimentell festgestellte Häufigkeit der einzelnen Erreger zu beachten ist. Hierzu eine prozentuale Aufstellung der wichtigsten Erreger der Cholangitis nach DÖLLE (1973):

E. coli	40 - 70 %
Enterokokken	25 - 30 %
Streptokokken	25 - 30 %
Staphylokokken	10 - 20 %
Proteus vulgaris	gelegentlich
Anaerobier	gelegentlich
Klebsiella	gelegentlich

Die zuverlässige Beseitigung einer Infektion im Bereich der Leber und der Gallenwege ist also nur möglich, wenn das Antibiotikum eine bakteriostatische bzw. bakterizide Wirkung gegenüber diesen grampositiven und -negativen Erregern aufweist. Handelt es sich dabei um ein β -Lactam-Antibiotikum, ist dabei die Stabilität der Substanz gegenüber β -Lactamase von praktischem Interesse. Diese hydrolysierenden Enzyme, die von einer Reihe grampositiver und -negativer Organismen gebildet werden, können durch Ringspaltung eine Abnahme der antibakteriellen Aktivität bewirken (JAWETZ, MELNICK u. ADELBURG, 1973). Entscheidend für die Brauchbarkeit eines Antibiotikums ist ferner die Frage der Resistenz und der Resistenzentwicklung. Erreger, die zunächst empfindlich gegenüber einer Substanz sind, können aufgrund verschiedener Mechanismen nach mehr oder weniger langem Kontakt mit dem Agens eine Resistenz entwickeln (KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, 1974).

1.2.3 Leberfunktion bei Antibiotikatherapie

Obwohl bei der antibiotischen Therapie die Substanz zwar für den Parasiten schädlich, für die Zellen des Wirtsorganismus dagegen unschädlich sein soll, ist das Prinzip der "selektiven Toxizität" nicht immer vollends gewahrt.

Es gibt kaum ein Medikament, das frei von Nebenwirkungen ist. Abgesehen von allgemeinen, unerwünschten Begleitscheinungen (Allergisierung, Schleimhautreizung, Blutbildveränderungen etc.), sollten die Antibiotika zur Therapie von Leber- und Gallenwegserkrankungen die Leberfunktion nicht beeinträchtigen. Oft ist schon durch eine Cholestase eine Leberschädigung eingetreten, ersichtlich aus der Erhöhung der leberspezifischen Enzyme GPT und GOT im Serum. Auch die BSP- (Bromsulftalein) Clearance und der Bilirubin Spiegel können pathologisch verändert sein. VENTURA u. ZENEROLI (1973) zeigten, daß unter Gentamycin-Therapie die Ausscheidungsinsuffizienz der Leber für BSP und Bilirubin noch verstärkt werden kann (Mechanismus der kompetitiven Hemmung).

Ebenso könnten auch andere Antibiotika die Entstehung oder Zunahme der intrahepatischen Cholestase fördern und damit den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen.

1.3 Antibiotikatherapie durch die Cephalosporinderivate: Cephradin und Cephacetril

1945 isolierte BROTZU einen Cephalosporiumpilz, der verschiedene Antibiotika, die Cephalosporine, produziert. Diese zeigen sowohl in ihrem Grundskelett als auch in ihrem Wirkungsspektrum eine enge Verwandtschaft mit den Penicillinen. Jedoch weisen sie oft keine gekreuzte Resistenz mit den Penicillinen auf, d.h. sie sind auch gegen viele penicillinresistente Keime wirksam.

Die chemischen Abwandlungen des Grundskeletts haben Verbindungen mit stärkerer Wirksamkeit und niedrigerer Toxizität als der Nativpräparate ergeben. Zwei neue halbsynthetische Antibiotika sind Cephradin (SEFRIL^R der Fa. Squibb, von Heyden, München) und Cephacetril (CELOSPOR^R, Chemie Grünenthal GmbH/Rheinland und Pharmazeutika Ciba, Wehr/Baden).

1.3.1 Chemische Definition und Formel

1.3.1.1 Cephradin

Cephradin ist ein 7-Aminocephalosporinsäurederivat mit der chemischen Bezeichnung D-7- [2-Amino-2-(Cyclohexa-1,4-dien-1-yl)-acetamido] -3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo- [4,2,0] oct-2-en-2-carbonsäure. Das Monohydrat ist säurestabil und weitgehend unabhängig von pH-Verschiebungen (KLASTERSKY u. Mitarb. 1973; NEISS, 1973).

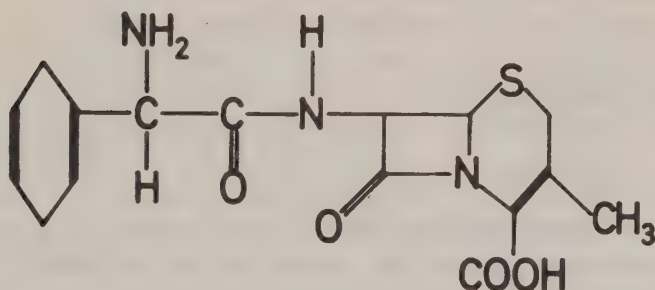


Abbildung 1 : Cephradin-Struktur

1.3.1.2 Cephacetril

Die chemische Bezeichnung des 7-Aminocephalosporinsäurederivates Cephacetril ist: 3-(acetoxy-methyl)-7-(-2-cyanacetamido)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4,2,0] oct-2-en-2-carbonsäure. Die Stabilität des Präparates, das als Natriumsalz vorliegt, ist im sauren Milieu (5-7) besser als im alkalischen ($\text{pH} > 8$) (KRADOLFER, AHRENS, GELZER, VISCHER und ZIMMERMANN, 1973).

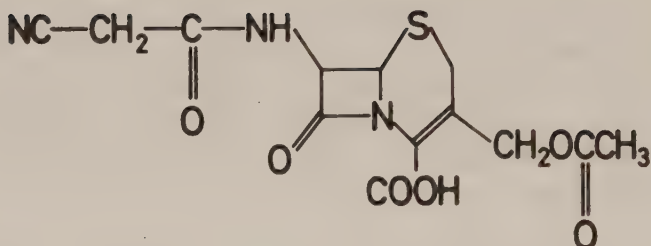


Abbildung 2 : Cephacetril-Struktur

1.3.2 Pharmakokinetik

1.3.2.1 Cephradin

Dieses Cephalosporinderivat kann sowohl per os als auch parenteral appliziert werden. Wie NEISS (1973) in seinen pharmakokinetischen Studien feststellte, erfolgt nach oraler Gabe eine rasche und vollständige Resorption. Hohe Serumspiegel werden schon nach kurzer Zeit erreicht. Durch die niedrige Eiweißbindung von 6 % resultiert eine hohe antibiotische Wirksamkeit am Ort der Infektion. Der Wegfall des hemmenden Einflusses der Serumeiweißbindung bedingt eine schnelle Diffusion ins Gewebe. Es findet keine Metabolisierung des Antibiotikums statt. Die Ausscheidung erfolgt vollständig über die Niere. In klinischen Untersuchungen von v. PERJES (1974) hat sich Cephradin in 80 - 90 % der Fälle als erfolgreich bei mehreren Indikationen erwiesen. Die Verträglichkeit war im allgemeinen gut, auch bei Patienten, die höhere Dosen erhalten hatten, traten keine nennenswerten Nebenwirkun-

gen auf. Wegen der geringen Toxizität läßt sich Cephradine auch bei schweren systemischen Grunderkrankungen als Mittel zur Vermeidung von Sekundärinfektionen anwenden.

1.3.2.2 Cephacetril

Die Kinetik von Cephacetril wird von dessen hydrophilem Charakter bestimmt (MAURICE, RIESS, WELKE und AMSON, 1973). Bei i.m.-Applikation wird die Substanz vollständig aus dem intramuskulären Depot resorbiert. Im therapeutisch wichtigen Konzentrationsbereich sind 23 - 34 % der gesamten Serumkonzentration reversibel an die Serumproteine gebunden. Die Elimination von Cephacetril erfolgt praktisch ausschließlich renal. 95 % der applizierten Dosis werden innerhalb der ersten 12 Stunden im Harn ausgeschieden. Davon erweisen sich 75 % als mikrobiologisch aktives, unverändertes Cephacetril, 25 % als nicht-aktive Metaboliten mit polareren Eigenschaften als Cephacetril selbst (MAURICE u. Mitarb., 1973). Diese Autoren konnten in einer klinischen Prüfung eine gute Verträglichkeit von Cephacetril nachweisen, ohne einen Hinweis auf Toxizität zu erhalten.

1.3.3 Wirkungsspektrum

Die Cephalosporine sind bakterizid wirksam durch Hemmung der Zellwandsynthese. Ihr antibakterielles Wirkungsspektrum erstreckt sich auf die grampositiven und meisten gramnegativen Keime (Breitspektrumantibiotika).

Nach KNOTHE und LAUER (1973) reichen Cephradine- und Cephacetril-Konzentrationen von 20 mcg/ml und weniger aus, um Staphylokokken, Streptokokken, Salmonellen und Shigellen abzutöten. Die Hemmwerte bei Cephradine bzw. Cephacetril für *Escherichia coli* liegen bei 20 - 30 mcg/ml.

Klebsiellen, Enterokokken (*Streptokokkus faecalis*), *Pseudomonas* und *Proteus*-Arten erfordern höhere Konzentrationen (z.T. > 100 mcg/ml) dieser Cephalosporinderivate.

1.4 Problemstellung

In klinischen Prüfungen hat sich gezeigt, daß Cephradine und Cephacetril sich als wirksame Substanzen bei Infektionen mit grampositiven und gramnegativen Keimen erwiesen haben und als gute Alternativpräparate bei Versagen der Penicilline und Tetracycline herangezogen werden können. Ob sich diese Cephalosporinderivate auch zur Therapie von Gallenwegserkrankungen eignen, sollte durch Klärung folgender Fragen beantwortet werden:

- 1.4.1 Erreichen Cephradine und Cephacetril therapeutisch wirksame Konzentrationen in Galle und Leber ?
- 1.4.2 Beeinflußt die Hyperbilirubinämie die Antibiotikawirksamkeit bei Gallenwegsinfektionen ?
- 1.4.3 Wie verhält sich die Antibiotikawirksamkeit bei Gallenwegsinfektionen und Nierenfunktionsstörungen ?

2. M E T H O D I K

2.1 Untersuchungskollektiv

Die Untersuchungen wurden an 41 Patienten (10 männlich, 31 weiblich) in der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg vorgenommen. Das Alter der Patienten lag zwischen 28 und 77 Jahren; das durchschnittliche Gewicht betrug 62,8 kg.

Pat.		Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Diagnose	Operation
A	♀	66	64	Cholecystolithiasis	Cholecystektomie + Choledochusrevision
B	♀	68	52	"	"
C	♀	57	80	"	"
D	♀	69	53	Cholecysto-Chole- docholithiasis	"
E	♀	61	48	Cholecystolithiasis	"
F	♀	64	47	"	"
G	♀	30	63	Cholecysto-Chole- docholithiasis	"
H	♀	47	72	Cholecystolithiasis	"
I	♂	52	64	Pankreaskopf - Ca.	Cholecystektomie + Choledochoduodenostomie
J	♂	35	72	Cholecystolithiasis	Cholecystektomie + Choledochusrevision
K	♀	34	80	"	"
L	♀	30	68	Cholecysto - Chole- docholithiasis	"
M	♀	29	86	"	"
N	♀	47	68	Cholelithiasis	Cholecystektomie + Ovarektomie li.
O	♀	52	62	Cholecysto - Chole- docholithiasis	Cholecystektomie + Choledochusrevision
P	♂	64	73	Choledocholithiasis	Choledochusrevision
Q	♀	65	60	Cholecystolithiasis	Cholecystektomie + Choledochusrevision
R	♀	28	48	"	"
S	♀	56	77	Choledocholithiasis	Choledochusrevision
T	♀	60	66	Cholecystolithiasis	Cholecystektomie + Choledochusrevision
U	♂	34	71	Ulcus duodeni	selektiv proximale Vagotomie
V	♂	44	74	"	"
W	♂	70	81	Magen-tarzinom	Magenresektion nach Billroth II
X	♂	54	80	Ulcus duodeni	Magenresektion nach Billroth I

Tabelle 1 : Untersuchungskollektiv zur Gewinnung von

Patient	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Diagnose	Operation
I ♀	71	38,5	Cholelithiasis	Cholecystektomie und Choledochusrevision
II ♀	36	57,5	II	
III ♀	56	64	II	
IV ♀	67	—	Cholecysto-Cholelithiasis	
V ♀	58	72	Cholelithiasis	
VI ♀	57	80	Gallenblasenhydrops	
VII ♂	77	61	Cholelithiasis + Cholecystocutane Fistel	
VIII ♂	76	64,3	Cholecystolithiasis	
IX ♀	69	53,5	Cholecysto-Cholelithiasis	
X ♀	63	47,7	Cholecystolithiasis	
XI ♀	30	63,3	Cholecysto-Cholelithiasis	
XII ♀	37	82,5	Cholecystolithiasis	
XIII ♀	77	—	II	
XIV ♀	30	68	Cholecysto-Cholelithiasis	
XV ♀	29	86	II	
XVI ♀	60	65,5	Papillen-Stenose	
XVII ♀	69	56	Cholecysto-Cholelithiasis	

Tabelle 2 : Untersuchungskollektiv zur Gewinnung von Serum- und Galleproben.

In 36 Fällen waren die Beschwerden durch Konkremente in der Gallenblase selbst oder in den Gallenwegen bedingt, während 1 mal eine Stenose der Papilla Vateri, ein anderes Mal ein Pankreaskopf-Carcinom für den Verschlúßikterus verantwortlich waren. 4 Patienten, die sich wegen eines Magen-Carcinoms bzw. Ulcera duodeni in chirurgischer Behandlung befanden und normale Verhältnisse in Bezug auf die Gallenwege aufwiesen, wurden in die Untersuchungen mit einbezogen.

2.2 Operation

Bei 35 Patienten wurde eine Cholecystektomie durchgeführt. 2 Patienten waren bereits cystektomiert, mußten aber wegen erneuter Steinbildungen im Choledochus noch einmal operiert werden.

Bestand Verdacht auf Choledocholithiasis, so wurde von der intraoperativen Cholangiographie, Choledochomanometrie oder Choledochoskopie Gebrauch gemacht und eine Choledochusrevision, zum Teil mit Bougierung der Papille, angeschlossen. Durch Einlegen eines Kehr'schen T-Drains wurde für ungehinderten Galleabfluß gesorgt.

Welcher Art die operativen Eingriffe bei den 4 Patienten mit Erkrankungen außerhalb der Gallenwege waren, ist aus Tabelle 1 zu entnehmen.

2.3 Postoperative Behandlung

Während der 4 postoperativen Tage war den Patienten Null-Diät verordnet. Sie erhielten eine parenterale Substitutionstherapie mit Infusionen von Elektrolyt- und Eiweißlösungen unter regelmäßiger Kontrolle der in Tabelle 4a-d zusammengestellten Werte. In der Regel wurden 2500 ml/24 h wässriger Lösungen infundiert.

Die Oligo-Anurie aufgrund eines seit Wochen bestehenden Nierenversagens machte bei Patientin V in den ersten beiden postoperativen Tagen eine Peritonealdialyse erforderlich.

2.4 Untersuchungsanordnung

2.4.1 Serumproben und Leber-Probeexzisionen

Bei 24 der 41 Patienten, von denen 13 Cephradine und 11 Cephacetril erhielten, wurden intraoperativ Blutproben und Lebergewebsproben gemäß Abbildung 3 entnommen.

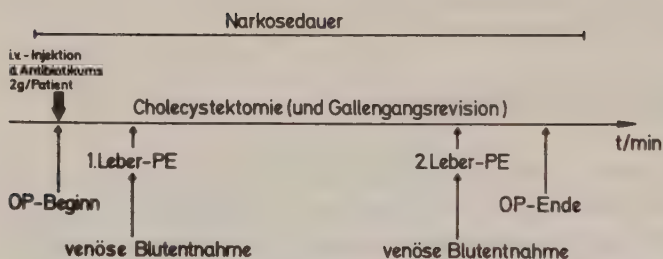


Abbildung 3 : Schematische Darstellung der intraoperativen Gewinnung von venösen Blutproben und Leber-Probeexzisionen nach Antibiotikagabe.

Nach Einleitung der Narkose wurden jedem Patienten 2 g des zu testenden Antibiotikums intravenös injiziert. Die erste Blutentnahme und Probeexzision erfolgte nach Eröffnen des Abdomens, die zweite am Ende der Operation vor Verschuß der Abdominalhöhle.

Bei 3 Patienten wurde im Verlauf der Operation zusätzlich eine Blut- bzw. Lebergewebsprobe entnommen.

Die Lebergewebsstückchen wurden in Kunststoff-Einmalröhrchen, luftdicht durch einen Gummistopfen verschlossen, bei -20°C tiefgefroren, ebenso das durch Zentrifugieren aus dem Vollblut gewonnene Serum.

2.4.2 Serum- und Galleproben

Jedes der beiden Antibiotika (2 g/d/Patient) wurde einem Kollektiv von 17 Patienten an jeweils 2 aufeinanderfolgenden Tagen appliziert. Dabei erhielten 9 Patienten in den ersten beiden Untersuchungstagen Cephradin und anschließend 2 Tage Cephacetril. Bei den übrigen 8 Patienten wurden die Antibiotika in umgekehrter Reihenfolge gegeben. Der Untersuchungsablauf gestaltete sich an jedem der 4 postoperativen Tage folgendermaßen (siehe Abbildung 4)

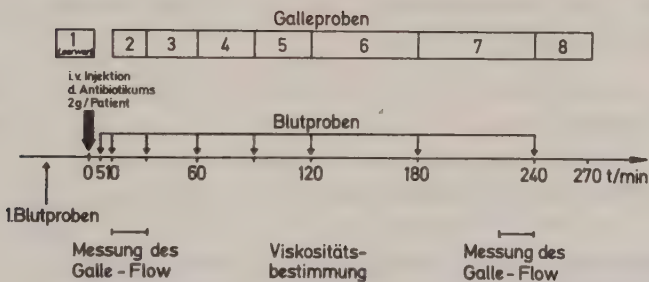


Abbildung 4 : Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Gewinnung von venösen Blutproben und Galleproben über ein T-Drain nach Antibiotikagabe.

Nach Sammeln von mindestens 4 ml Galle-Sekret aus dem T-Drain wurde den Patienten über einen venösen Zugang ca. 4 ml Blut entnommen (Galle- und Blutleerwert). Dann wurden 2 g des Antibiotikums intravenös appliziert und

5, 10, 30, 60, 90, 120, 180 und 240 Minuten nach der Injektion wiederum jeweils 4 ml venöses Blut entnommen. Mit dem Sammeln der Galle wurde in der 10. Minute nach Injektion des Antibiotikums begonnen. Die einzelnen Galleproben wurden über die Zeitintervalle zwischen den Blutentnahmen aufgefangen. Die letzte Galleprobe wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten, beginnend mit der letzten Blutentnahme, gesammelt.

Durch Zentrifugieren wurde aus dem heparinisierten Blut das Serum gewonnen. Serum- und Galleproben wurden in Glasröhrchen, die luftdicht mit Parafilm verschlossen wurden, bei -20°C eingefroren.

Täglich wurde zu Anfang (10. bis 30. Minute) und am Ende der Untersuchung (220. bis 240. Minute nach Antibiotikum-Injektion) der Galle-Flow gemessen, nachdem aufgrund von vorherigen Probemessungen der Galle-Fluß sich als kontinuierlich erwiesen hatte.

Mit einem Viskosimeter nach OSTWALD (justiert auf eine Auslaufzeit von 20 - 75 Sekunden) wurde an drei verschiedenen Galleproben, die eine konstante Temperatur ($20-21^{\circ}\text{C}$) besaßen, die Viskosität bestimmt.

2.5 Physikalische und chemische Blutuntersuchungen

2.5.1 Probeentnahme

Gleichzeitig mit der Entnahme des Blutleerwerts wurde den Patienten an jedem der 4 postoperativen Tage Venenblut zur Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Kreatinin, Bilirubin und Gesamteiweiß abgenommen. Am 2. und 4. Tag post operationem wurden zusätzlich im Serum die Elektrolyte (Na^+ , K^+ , Ca^{++}), die Enzyme: GPT, GOT und die alkalische Phosphatase bestimmt und eine Elektrophorese angefertigt.

2.5.2 Bestimmungsmethoden

2.5.2.1 Hämoglobin

Das Hämoglobin wurde als Cyan-Hämoglobin nach BETKE und SAVELSBERG nach der Vorschrift für das Photometer " Eppendorf " gemessen (HINSBERG-LANG).

2.5.2.2 Hämatokrit

Die Hämatokritbestimmung nach van ALLEN mit 3000 Umdrehungen/min. (Ecco-Quick) hat eine Fehlerbreite von knapp 2 % des Mittelwertes.

2.5.2.3 Leukozytenzahl

Die Leukozytenzählung erfolgte mit dem Coulter Counter (Modell F_N). Dieses Partikelzählgerät hat für die Leukozytenzählung eine Fehlerbreite von $\pm 0,4$ %.

2.5.2.4 Elektrolytmessungen

Die Bestimmung von Natrium, Kalium und Calcium im Serum erfolgte mit dem Flammenphotometer " Eppendorf " (Mikromethode) (HERRMANN und ALKEMADE, 1960). Die methodische Fehlerbreite liegt für Kalium bei $\pm 1,7$ %, für Natrium bei $\pm 1,1$ % und für Calcium bei $\pm 2,5$ % des Mittelwertes.

2.5.2.5 Kreatinin

Die Bestimmung des Kreatinins wurde gegen einen Standard nach der Methode von POPPER, MANDEL und MAYER (1973) durchgeführt.

2.5.2.6 Bilirubin

Die Bestimmung des Gesamt-Bilirubins im Serum erfolgte mit dem Eppendorf-Photometer nach der üblichen Methode (HENNING, 1960).

2.5.2.7 Serumenzyme

Die Bestimmung der SGOT und SGPT erfolgte mit Biochemica-Testkombinationen nach Boehringer. Die alkalische Phosphatase wurde mit Merckotest^(R) (Fa. Merck, Darmstadt) bestimmt. Die Messungen erfolgten mit dem LKB-Enzym-Analyser (Ultralab. System, Instrument Group 8600).

2.5.2.8 Gesamteiweiß

Das Gesamteiweiß wurde mit Biuret-Reagenz nach der Vorschrift für das Photometer " Eppendorf " (Methode nach WEICHSELBAUM) bestimmt.

2.5.2.9 Elektrophorese

Die Elektrophorese wurde nach Vorschrift für Serum-Protein-Trennung mittels der Mikrozon-Trennkammer (Modell R-200, Beckmann^(R)) ausgeführt. Die quantitative Auswertung erfolgte durch ein Mikrozon-Densitometer (Modell R-110, Beckmann^(R)) nach Eingabe des Gesamteiweißwertes.

2.6 Antibiotikakonzentrationen

Die Bestimmung der Antibiotikakonzentrationen im Serum, im Lebergewebe und in der Galle wurde freundlicherweise vom Hygiene-Institut der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt (Direktor: Prof. Dr. H. Knothe) übernommen.

Nach vorsichtiger Erwärmung und Versetzen der Proben mit physiologischer NaCl-Lösung und Homogenisierung der

Lebergewebsproben wurden die Cephradine- und Cephacetril-Konzentrationsbestimmungen im Agardiffusionsverfahren auf Difco^(R) Antibiotic Medium No 1 unter Verwendung von Bac. subtilis ATCC 6633 durchgeführt.

2.7 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse nach Gabe des gleichen Antibiotikums an 2 aufeinanderfolgenden Untersuchungstagen am gleichen Patienten wurden gemittelt, da sich stärkere Abweichungen der Antibiotikakonzentrationen z.T. 50 % und mehr gezeigt hatten.

Von diesen Werten wurden die Mittelwerte ($\bar{x}$) nach der Formel

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

x = Einzelwerte

n = Gesamtzahl der Bestimmungen

berechnet.

Die Streuung des Kollektivs ($\pm$) ergab sich aus der Formel

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Unterschiede zwischen den Mittelwerten bei den Patientenkollektiven mit und ohne Hyperbilirubinämie wurden mit Hilfe des t-Test als signifikant angesehen, wenn sich $p < 0,01$ ergab.

Für die Errechnung der Mittelwerte, der Standardabweichungen, der Signifikanzen und der Regressionsgeraden mit dem Korrelationskoeffizienten r benutzten wir die von G.W.SNEDECOR und W.G.COCHRAN (Statistical Methods, Iowa State University Press, Ames Iowa (1971)) angegebenen Methoden.

3. ERGEBNISSE

3.1 Präoperative Befunde des Patientenkollektivs zur Gewinnung von Serum- und Lebergewebsproben

Die in Tabelle 3 zusammengestellten Werte wurden den Krankenblättern entnommen.

Pat.	Hb g %	Hkt Vol %	Leukoz.	Na ⁺ mval/l	K ⁺ mval/l	Ca ⁺⁺ mval/l	Kreat mg %	Bilir. mg %	alk.Phos. mU/ml	GOT mU/ml	GPT mU/ml	Ges.Eiw. g %
A	12,3	36,0	6900	138	4,3	4,5	0,95	15	285	18	18	7,2
B	15,2	45,0	10500	135	4,07	4,9	1,17	—	160	7,6	39	—
C	11,4	34,8	8900	143	4,63	4,65	0,77	0,3	170	52	4,6	6,4
D	13,5	40,3	6000	142	5,36	4,4	0,8	2,3	740	135	108	6,6
E	13,5	38,5	5100	141	4,4	4,2	0,67	0,5	140	9	15	6,6
F	8,1	24,4	6900	151	3,8	4,3	2,2	1,0	160	5	3	6,5
G	10,7	32,8	5100	140	4,12	3,7	0,73	0,6	540	28	29	6,1
H	14,6	43,1	4600	142	4,4	5,1	0,98	0,6	70	8	4	8,0
I	14,6	43,0	11800	141	3,93	4,9	1,18	1,36	520	73,6	127,8	6,7
J	15,3	49,0	5900	140	4,7	5,0	1,10	0,5	75	10	13	6,8
K	13,0	39,6	5500	138	4,5	4,9	1,2	0,6	50	8	5	7,3
L	12,8	40,2	6300	137	4,2	4,4	0,82	0,8	60	7	4	6,8
M	14,1	42,6	7500	141	4,1	4,7	0,54	0,5	75	6	5	7,0
N	14,2	41,7	3500	143	3,9	4,6	1,0	1,1	80	10	7	7,5
O	13,7	39,9	8000	140	4,4	5,3	0,96	1,9	1154	41	34	7,0
P	12,9	37,0	11200	132	3,3	5,72	1,38	3,21	829	56	74	—
Q	12,7	36,7	5600	138	4,44	5,2	0,78	0,6	158	8	4	6,9
R	11,5	38,9	4100	140	3,96	4,6	0,62	0,6	87	14	15	6,4
S	10,9	32,1	9700	143	4,8	5,7	0,81	1,6	371	17	11	6,7
T	13,4	38,5	8000	140	4,2	4,7	1,04	0,6	126	6	3	6,9
U	15,8	44,3	5700	139	4,0	4,6	1,12	1,0	87	6	5	6,5
V	16,3	46,3	14600	140	3,7	4,52	—	0,6	150	8	6	6,9
W	13,2	41,0	28200	138	4,4	4,3	1,01	0,4	94	6	5	6,7
X	15,8	46,3	11500	144	4,8	4,85	0,88	0,7	118	9	6	6,7

Tabelle 3 : Befunde der präoperativen Blutuntersuchungen des Patientenkollektivs zur Gewinnung von Serum- und Lebergewebsproben.

Die eindeutig pathologisch veränderten Werte sind jeweils unterstrichen.

3.1.1 Physikalische Blutuntersuchungen

Die physikalischen Daten (Hämoglobingehalt, Hämatokrit und Leukozytenzahl) zeigten keine schwerwiegenden Veränderungen. Lediglich die Patientin F, die an einer chronischen Niereninsuffizienz erkrankt war, wies eine Anämie (Hb: 8 g %, HKT: 24,4 Vol.%) auf.

3.1.2 Chemische Blutuntersuchungen

3.1.2.1 Serum-Elektrolyte

Die Serum-Elektrolyte (Natrium, Kalium und Calcium) wiesen, von sehr geringen Abweichungen abgesehen, praktisch Normalwerte auf.

3.1.2.2 Kreatinin

Das Serum-Kreatinin war außer bei der oben schon genannten Patientin F mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreat.: 2,2 mg%) annähernd normal.

3.1.2.3 Bilirubin und Serumenzyme

Fünf Patienten wiesen eine Hyperbilirubinämie auf mit gleichzeitiger Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) und der Leberenzyme SGOT und SGPT, während Patientin S einen Bilirubinwert von 1,6 mg% und eine erhöhte AP bei normaler SGOT und SGPT zeigte.

3.1.2.4 Gesamteiweiß

Das Gesamteiweiß bewegte sich innerhalb des Normbereiches, wobei sich eine Tendenz zur unteren Grenze abzeichnete.

3.2 Prä- und postoperative Befunde des Patientenkollektivs zur Gewinnung von Serum- und Galleproben

Die präoperativen Werte der Tabelle 4 a - d wurden ebenfalls den Krankenblättern entnommen.

	Pat.	Hb g %	Hkt Vol %	Leuko- zyten	im Serum										Alb. g %	α ₁ rel %	α ₂ rel %	β rel %	γ rel %
					Na ⁺ mval/l	K ⁺ mval/l	Ca ⁺⁺ mval/l	Kreat mg %	Bilir. mg %	alkPhos. mU/ml	GOT mU/ml	GPT mU/ml	Des.Emc. g %						
Ceph.	pre-op.	99	29,7	6300	141	410	4,68	1,10	1,40	270	70	60							
	a	98	28,1	10.500				1,20	1,20				6,45						
	b	98	26,0	7.000	142	4,40	5,10	1,14	1,10	100	104	69	6,17	61,1	6,7	12,1	7,0	13,1	
	c	86	25,5	8.000				0,60	1,50				6,55						
Cepha.	d	101	28,1	11.600	128	3,90	6,30	0,63	1,40	100	164	70	6,75	58,1	5,7	12,2	8,8	15,3	
Cepha.	v OP	144	43,0	5.400	140	3,80	5,55	0,60	13,80	460	88,0	127,0							
	a	11,6	36,0	11.200				0,76	14,80				6,6						
	b	10,4	32,0	19.900	136	3,67	5,45	0,76	12,85	380	88,0	22,0	6,76	47,0	10,4	20,4	10,2	12,0	
	c	9,3	28,5	8.900				0,76	11,60				5,88						
Ceph.	d	10,4	32,1	9.700	138	3,77	5,00	0,97	8,20	546	44,0	58,0	6,45	55,7	6,4	11,8	11,8	14,5	
Ceph.	v OP	12,5	37,5	8.000	130	4,06	4,50	1,57	3,70	640	43,0	44,0							
	a	11,7	35,3	7.400				0,95	2,70				6,36						
	b	11,1	36,0	10.700	139	4,45	5,40	0,98	2,80	640	103,0	122,0	6,75	52,5	6,5	13,3	12,4	15,2	
	c	10,8	33,2	8.700				0,96	2,80				6,08						
Cepha.	d	10,3	32,4	9.200	136	4,28	5,20	0,57	2,90	1202	28,0	44,0	5,95	54,3	6,4	12,3	11,7	15,4	
Ceph.	v OP	12,1	38,0	4.800	147	4,08	5,70	1,21	0,60	175	10,7	7,7	7,2						
	a	9,8	28,7	6.900				1,23	0,60				5,1						
	b	9,0	27,0	6.400	135	4,09	4,90	1,09	0,30	140	8,1	4,8	5,34	56,3	6,7	12,3	9,4	15,3	
	c	12,0	35,0	8.000				0,80	0,30				5,85						
Cepha.	d	12,8	38,1	5.000	135	4,40	4,70	1,07		150	74	61	5,55	56,4	5,8	13,5	9,3	15,0	
Cepha.	v OP	10,3	33,4	16.000	sofortige Operation wegen Gallenblasenperforation														
	a	9,9	27,5	10.700				0,81	0,10				6,94						
	b	9,6	23,2	7.500	139	3,95	4,25	5,41	1,60	200	12,0	13,0	6,05	51,0	6,6	12,4	9,3	20,7	
	c	9,8	24,0	8.800				4,08	1,47				5,90						
Ceph.	d	7,6	22,7	6.800	148	4,10	4,40	3,08	1,20	170	9,0	5,0	5,81	52,8	6,0	12,4	8,9	19,9	

Tabelle 4 a

	Pat.	Hb g %	Hkt Vol %	Leuko- zyten	im Serum													
					Na ⁺ mval/l	K ⁺ mval/l	Ca ⁺⁺ mval/l	Kreat. mg %	Bilir. mg %	alkPhos. mU/ml	GOT mU/ml	GPT mU/ml	Ges.Eiw g %	Alb.	α_1 rel %	α_2 rel %	β rel %	γ rel %
Ceph. VI	v.OP	11,4	34,8	8900	143	4,63	4,65	0,77	0,30	170	5,2	4,6	6,40					
	a	10,3	32,0	12.000				0,72	0,40				5,50					
	b	10,1	32,0	12.700	139	4,10	4,20	1,10	0,50	150	19,0	15,0	5,43	48,9	8,8	15,7	12,6	14,0
	c	11,6	36,6	10.500				1,21	0,40				6,27					
Cepha.	d	9,7	28,9	8900	135	3,98	4,90	1,22	0,69	230	16,0	12,0	6,63	47,8	8,9	18,0	11,8	13,5
Ceph. VII	v.OP	13,1	39,0	6900	138	3,70	—	0,80	2,20	90	12,0	7,0	6,70					
	a	15,0	43,09	19.400				1,08	2,53				6,05					
	b	13,3	42,0	7.800	139	4,01	4,90	0,85	2,50	380	26,0	14,0	6,27	52,7	5,6	9,6	10,3	21,8
	c	19,9	57,8	8.200				1,16	2,70				5,74					
Ceph.	d	13,5	39,2	10.800	135	3,39	3,90	1,28	3,08	200	9,0	5,0	5,88	51,2	5,9	10,6	10,1	22,2
Ceph. VIII	v.OP	13,4	40,2	6.200	140	4,68	4,30	1,14	5,00	90	15,0	15,0	6,70					
	a	13,2	37,5	18.700				1,47	1,13				6,56					
	b	13,0	38,5	18.000	136	4,40	4,70	—	0,92	100	15,0	14,0	6,25	58,5	5,1	9,1	10,0	17,3
	c	13,2	38,9	26.000				1,82	0,97				6,12					
Cepha.	d	12,4	38,2	16.300	148	3,80	5,50	1,10	—	100	10,0	9,0	6,46	54,7	6,5	10,9	7,6	20,3
Ceph. IX	v.OP	13,5	40,3	6.000	142	5,36	4,40	0,80	2,30	740	135,0	108,0	6,60					
	a	13,2	45,0	16.300				1,17	3,01				5,92					
	b	13,6	45,0	16.300	137	4,10	4,70	1,45	2,02	480	28,0	59,0	5,75	44,7	8,4	15,2	11,7	20,1
	c	9,2	27,9	8.000				1,99	1,74				6,10					
Ceph.	d	9,3	33,0	8.000	139	3,54	4,00	1,10	1,31	300	19,0	32,0	5,40	42,4	9,5	19,4	14,1	14,5

Tabelle 4 b

	Pat.	Hb g %	Hkt Vol %	Leuko- zyten	im Serum													
					Na ⁺ mval/l	K ⁺ mval/l	Ca ⁺⁺ mval/l	Kreat. mg %	Bilir. mg %	alkPhos. mU/ml	GOT mU/ml	GPT mU/ml	GesEiw. g %	Alb.	α_1 rel %	α_2 rel %	β rel %	γ rel %
Ceph.	vOP	91	24,4	6.900	151	3,80	4,30	2,20	1,00	160	5,0	3,0	6,50					
	a	83	25,0	14.200				2,66	0,50				4,88					
	b	85	26,0	11.500	137	3,70	4,20	2,06	0,43	105	10,0	10,0	5,47	57,1	6,9	12,3	10,5	13,2
	c	72	21,6	8.000				2,08	0,61				5,44					
Cepha.	d	90	26,6	9.000	137	3,41	4,50	2,85	0,71	105	7,0	5,0	6,00	55,6	7,6	12,6	10,4	13,9
Cepha.	vOP	107	32,8	5.100	140	4,12	3,70	0,73	0,60	540	28,0	29,0	6,10					
	a	11,1	34,1	13.300				0,90	1,20				6,20					
	b	107	32,2	12.400	138	3,90	4,50	0,87	1,05	420	20,0	34,0	5,80	53,3	8,0	12,1	12,6	14,0
	c	98	29,9	13.000				1,11	0,72				5,65					
Ceph.	d	93	28,1	10.700	141	3,90	4,20	1,13	1,10	300	9,0	12,0	5,95	49,5	8,6	13,9	13,6	14,4
Ceph.	vOP	124	36,3	4.900	135	3,90	5,70	1,32	0,50	115	8,0	5,0	7,00					
	a	125	34,7	9.500				0,80	0,56				5,47					
	b	118	35,0	7.500	141	3,80	4,70	0,98	0,49	110	16,0	9,0	5,73	50,1	6,1	9,3	9,0	25,5
	c	—	—	—				1,28	0,55				6,60					
Cepha.	d	122	35,2	7.400	141	4,00	4,70	1,08	0,65	140	11,0	6,0	6,88	49,9	7,2	11,9	11,9	19,1
Cepha.	vOP	151	49,0	8.400	138	4,20	5,00	1,34	0,80	236	7,0	3,0	5,70					
	a	123	38,0	19.300				1,08	1,28				6,15					
	b	119	34,0	15.000	137	4,10	5,00	1,04	1,06	165	9,0	3,0	5,56	56,3	5,6	12,7	10,8	13,4
	c	127	39,0	13.200				1,14	1,06				6,00					
Ceph.	d	128	40,2	8.300	134	3,80	5,10	1,26	0,81	120	9,0	3,0	5,87	56,3	5,6	12,8	12,0	13,4

Tabelle 4 c

	Pat.	Hb g %	Hkt Vol %	Leuko- zyten	im Serum														
					Na ⁺ mval/l	K ⁺ mval/l	Ca ⁺⁺ mval/l	Kreat. mg %	Bilir. mg %	alkPhos mU/ml	GOT mU/ml	GPT mU/ml	Ges.Eiw. g %	Alb.	α_1 rel %	α_2 rel %	β rel %	δ rel %	
Cephr.	v.OP	12,8	40,2	6.300	137	4,20	4,40	0,82	0,80	60	7,0	3,0	5,70						
	a	13,9	40,3	16.000				0,71	1,06				6,20						
	b	12,6	36,7	15.100	136	3,90	4,50	0,93	1,18	60	22,8	29,7	6,21	53,7	7,0	13,0	11,1	15,2	
	c	9,9	28,0	7.100				0,80	1,71				5,70						
Cepha.	d	10,9	32,3	7.800	137	3,60	4,65	1,09	2,06	80	42,0	35,0	5,81	51,7	7,7	13,8	11,1	15,7	
Cepha.	v.OP	14,1	42,6	7.500	141	4,10	4,70	0,54	0,50	75	6,0	5,0	7,00						
	a	11,9	36,2	13.600				0,79	0,73				5,95						
	b	13,0	38,0	11.200	140	4,20	5,00	1,02	0,74	90	9,1	13,4	6,36	53,1	6,7	11,3	10,3	18,6	
	c	11,9	35,2	9.400				1,42	0,72				6,46						
Cephr.	d	13,1	39,9	9.700	144	4,20	5,45	1,08	0,97	120	11,0	13,4	7,13	51,3	6,9	12,8	11,3	17,8	
Cephr.	v.OP	11,7	36,0	7.000	141	4,20	4,60	1,12	0,70	160	9,0	9,0	7,10						
	a	13,9	46,0	23.100				1,09	0,73				6,00						
	b	12,7	37,0	12.000	130	4,30	4,60	3,33	1,41	60	23,5	8,0	5,60	57,7	9,0	10,8	8,4	14,1	
	c	10,1	29,0	6.500				3,16	2,66				6,11						
Cepha.	d	10,3	31,0	7.800	140	3,90	5,50	1,53	2,38	100	11,4	12,6	6,21	55,3	10,3	13,9	8,7	11,8	
Cepha.	v.OP	12,5	37,4	4.500	138	4,30	4,70	0,70	2,50	303	7,0	7,0	6,00						
	a	13,0	36,9	13.600				1,06	1,19				6,69						
	b	12,3	38,0	11.100	127	4,40	5,00	1,11	1,46	210	19,0	27,0	6,00	58,6	6,5	10,9	11,1	13,0	
	c	11,3	32,9	8.900				1,17	1,20				6,35						
Cephr.	d	11,3	36,0	11.800	141	4,00	4,80	1,49	1,30	182	23,0	19,0	6,40	56,6	6,7	10,8	12,0	13,9	

Tabelle 4 d

Tabelle 4 a - d : Befunde der prä- und postoperativen Blutuntersuchungen des Patientenkollektivs zur Gewinnung von Serum- und Galleproben.

3.2.1 Physikalische Blutuntersuchungen

Präoperativ waren die Werte für Hämoglobin, Hämatokrit und Leukozytenzahlen relativ normal. Pathologische Werte fanden sich bei Patientin I (Hb: 9,9 g%, HKT: 29,7 Vol.%), Patientin X (Hb: 8,1 g%, HKT: 24,4 Vol.%) und Patientin V (Leukozytose von 16000).

Nach der Operation zeigten alle Patienten verständlicherweise einen geringen Abfall des Hb-Wertes. Durch eine Bluttransfusion wurde das Hämoglobin bei den Patienten I, IV, V und X intra- bzw. postoperativ angehoben. Postoperativ war auch allgemein eine Steigerung der Leukozytenzahlen zu beobachten. Im Verlauf der ersten 4 postoperativen Tage normalisierten sich jedoch die Zahlen für die weißen Blutkörperchen.

3.2.2 Chemische Blutuntersuchungen

3.2.2.1 Serum-Elektrolyte

Sowohl prä- als auch postoperativ waren bei keinem der Patienten die Blutspiegel von Natrium, Kalium und Calcium entgleist.

3.2.2.2 Kreatinin

Starke Serum-Kreatininerhöhungen zeigten sich prä- und postoperativ bei den Patientinnen V und X. Die Patientin II zeigte nur präoperativ eine Kreatininerhöhung, und die Patienten VIII, IX und XVI wiesen für die Dauer von 2 bzw. 3 Tagen im postoperativen Verlauf pathologische Kreatininwerte auf.

3.2.2.3 Bilirubin und Serumenzyme

8 Patienten zeigten einen erhöhten Bilirubingehalt des Blutes. In 4 Fällen war die Hyperbilirubinämie gekoppelt

mit einer erhöhten alkalischen Phosphatase und pathologischen Leberwerten (SGOT, SGPT), während die übrigen 4 Patienten eine Hyperbilirubinämie nur in Verbindung mit einer hohen alkalischen Phosphatase hatten. Postoperativ normalisierten sich die Werte für Bilirubin, alkalische Phosphatase und Leberenzyme parallel zueinander.

3.2.2.4 Gesamteiweiß und Elektrophorese

Bei allen Patienten war eine Tendenz zur Hypoproteinämie zu beobachten. Die elektrophoretische Auftrennung der Eiweißfraktionen zeigte bei fast allen Patienten (Ausnahme: Pat. I) eine mehr oder minder ausgeprägte Hypoalbuminämie bei gleichzeitiger Erhöhung der α_1 - und α_2 -Fraktionen. Die Patienten V, VII und XII wiesen eine geringgradige γ -Globulinerhöhung auf.

3.2.3 Galle - Flow

Betrachtet man den Galle-Flow der einzelnen Patienten an den 4 postoperativen Tagen, so zeigten sich keine wesentlichen Schwankungen. Innerhalb des Patientenkollektivs ergaben sich jedoch deutliche Unterschiede mit einem Flow zwischen 3,0 ml/hund 29,4 ml/h. Der Mittelwert betrug 18,3 ml/h.
(Tabelle 5, sh. S. 28).

3.2.4 Viskosität

Erwies sich die Galle als so viskös, daß sie die maximale Auslaufzeit für das Viskosimeter von 75 Sekunden überschritt, wurde sie mit H_2O von Zimmertemperatur (20 - 21° C) verdünnt. Als grobes Maß für die Viskosität kann folgende Klassifizierung nach den Verdünnungsstufen dienen:

Pat.	Versuchs- tag	Galle - Flow		
		ml/min	ml/min	ml/h
I	a	0,32	0,33	19,8
	b	0,34		
	c	0,40	0,34	20,4
	d	0,28		
II	a	0,15	0,30	18,0
	b	0,46		
	c	0,27	0,34	20,4
	d	0,40		
III	a	0,30	0,26	15,6
	b	0,22		
	c	0,26	0,26	15,6
	d	0,25		
IV	a	0,30	0,23	13,8
	b	0,16		
	c	0,15	0,15	9,0
	d	0,14		
V	a	0,37	0,49	29,4
	b	0,60		
	c	0,58	0,53	31,8
	d	0,48		
VI	a	0,63	0,46	27,6
	b	0,28		
	c	0,16	0,26	15,6
	d	0,35		
VII	a	0,43	0,41	24,6
	b	0,38		
	c	0,40	0,37	22,2
	d	0,34		
VIII	a	0,35	0,40	24,0
	b	0,45		
	c	0,39	0,34	20,4
	d	0,28		
IX	a	0,17	0,17	10,2
	b	0,17		
	c	0,32	0,33	19,8
	d	0,33		
X	a	0,32	0,34	20,4
	b	0,36		
	c	0,47	0,39	23,4
	d	0,31		
XI	a	0,16	0,18	10,8
	b	0,20		
	c	0,18	0,23	13,8
	d	0,28		
XII	a	0,27	0,46	27,6
	b	0,65		
	c	0,33	0,23	13,8
	d	0,13		
XIII	a	0,29	0,33	19,8
	b	0,37		
	c	0,36	0,48	28,8
	d	0,60		
XIV	a	0,02	0,05	3,0
	b	0,07		
	c	0,07	0,11	6,6
	d	0,15		
XV	a	0,22	0,23	13,0
	b	0,23		
	c	0,30	0,30	18,0
	d	0,30		
XVI	a	0,18	0,16	9,6
	b	0,13		
	c	0,14	0,13	7,8
	d	0,11		
XVII	a	0,25	0,23	13,8
	b	0,20		
	c	0,30	0,26	15,6
	d	0,21		

Tabelle 5 : Galle - flow

+ : ohne Verdünnung
 ++ : Verdünnung 1 : 1
 +++ : Verdünnung 1 : 2

Viskosität der Galle

Pat.	Versuchstag			
	a	b	c	d
I	X	XX	X	X
II	XX	XX	XX	XX
III	XX	XX	XX	XXX
IV	X	X	X	X
V	XXX	XX	XXX	XX
VI	XX	X	X	XX
VII	XX	XX	XX	XXX
VIII	XX	XX	XX	XX
IX	XXX	XX	XX	XX
X	XX	XX	XX	XX
XI	XX	XX	XX	XX
XII	X	X	X	XX
XIII	XX	XX	XX	XX
XIV	—	—	XX	XX
XV	XX	XX	XX	XX
XVI	XX	XX	XX	XXX
XVII	XX	XX	XX	XX

Eine Gesetzmäßigkeit bezüglich der Viskositätsänderung während der 4 Untersuchungstage war nicht sicher zu erkennen (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 : Viskosität der Galle

3.3 Antibiotikakonzentrationen

3.3.1 Antibiotikakonzentrationen im Lebergewebe und im Serum

Eine Zusammenstellung der Cephradine- bzw. Cephacetrilspiegel im Lebergewebe und im Serum sowie des Quotienten aus Antibiotikakonzentration im Lebergewebe und im Serum findet sich in Tabelle 7 und 8.

Cephradine - Konzentration im Lebergewebe und Serum nach i.v.-Injektion v 2g Cephradine

Pat.	Min.nach i.v. Injektion	Leber mcg/g	Serum mcg/ml	$\frac{K_L}{K_S}$
A	7	62,5	210,0	0,29
	30	58,8	96,5	0,61
B	—	—	—	—
	50	48,1	80,5	0,59
C	8	53,4	145,0	0,36
	91	45,0	107,4	0,42
D	7	75,4	238,7	0,31
	50	58,5	97,5	0,60
E	10	91,3	240,7	0,37
	30	80,0	82,1	0,97
F	20	73,0	161,3	0,45
	60	73,3	101,0	0,72
G	10	64,4	174,0	0,37
	90	38,7	27,6	1,40
I	5	59,8	76,5	0,78
	80	21,6	26,6	0,81
S	10	98,7	335,1	0,29
	60	36,9	85,5	0,43
U	10	52,1	141,0	0,37
	55	—	55,8	—
	100	19,5	20,0	0,97
V	15	—	66,6	—
	30	107,1	—	—
	140	17,1	21,1	0,80
W	5	62,4	359,2	0,17
	50	40,4	100,1	0,40
X	7	77,8	208,8	0,37
	60	29,3	45,3	0,64
	120	10,2	18,2	0,56

Tabelle 7 : Cephradinkonzentrationen im Lebergewebe und im Serum nach i.v.-Injektion von 2 g Cephradine.

Die Patienten A, D, I, und S wiesen eine Hyperbilirubinämie auf, und Patientin F zeigte eine starke Einschränkung ihrer Nierenfunktion (siehe Tabelle 3).

**Cephacetril - Konzentration im Lebergewebe
und Serum nach i.v. - Injektion von 2g Cephacetril**

Pat.	Min.nach i.v. Injektion	Leber mcg/g	Serum mcg/ml	$\frac{K_L}{K_S}$
H	11	8,6	88,6	0,09
	50	6,0	36,4	0,16
J	10	6,1	53,2	0,11
	75	2,9	26,8	0,11
K	10	5,1	307,2	0,01
	55	4,2	50,5	0,08
L	5	4,9	—	—
	60	3,8	34,8	0,11
M	2	4,3	—	—
	68	2,4	32,5	0,07
N	46	4,5	55,1	0,08
	65	2,9	49,6	0,06
O	10	2,4	195,5	0,01
	83	2,1	81,2	0,02
P	20	3,1	130,9	0,00
	75	2,9	58,3	0,04
Q	15	6,3	264,9	0,02
	26	6,1	208,4	0,03
R	15	4,9	461,0	0,01
	25	9,4	441,1	0,02
T	13	8,7	116,6	0,07
	38	7,9	101,3	0,07

Tabelle 8 : Cephacetrilkonzentrationen im Lebergewebe
und im Serum nach i.v.-Injektion von
2 g Cephacetril.

Die Patienten O und P boten erhöhte Bilirubinspiegel
im Serum (siehe Tabelle 3).

Die Tabellen 7 und 8 sind in den Abbildungen 5, 6 und 7 graphisch dargestellt.

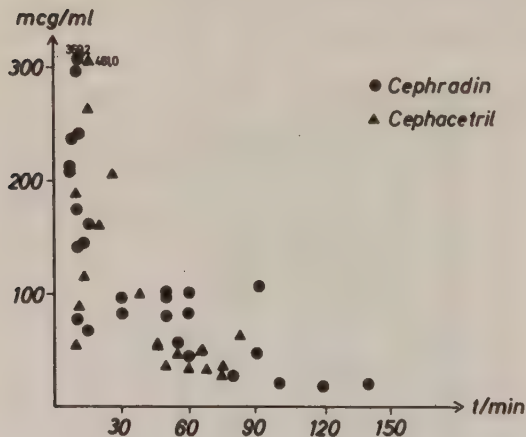


Abbildung 5 : Antibiotikumkonzentrationen im Serum nach i.v.-Injektion von 2 g Cephadrin bzw. 2 g Cephacetril.

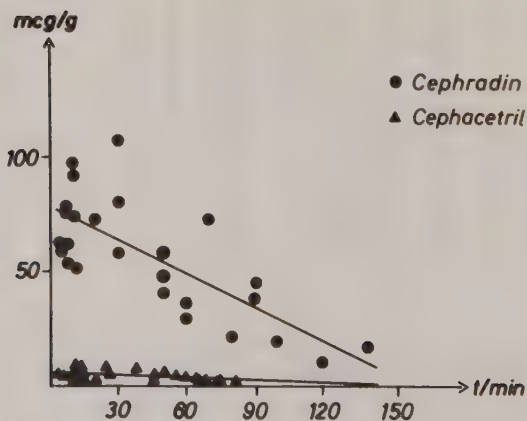


Abbildung 6 : Antibiotikumkonzentrationen im Lebergewebe nach i.v.-Injektion von 2 g Cephadrin bzw. 2 g Cephacetril.

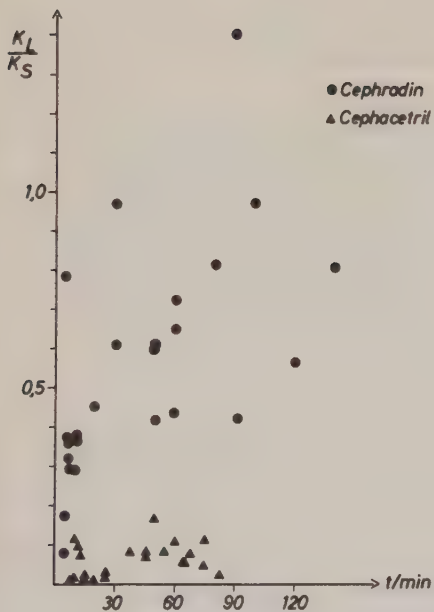


Abbildung 7 : Darstellung des Quotienten aus Antibiotikumkonzentration im Lebergewebe (K_L) und im Serum (K_S) in Abhängigkeit von der Zeit nach Injektion von 2 g Cephadrin bzw. 2 g Cephacetril.

3.3.1.1 Serum

Beide Antibiotika unterschieden sich bezüglich ihrer Serumspiegel nicht wesentlich (Tabelle 7 und 8, Abb. 5). Für Cephhrad in wurden Extremwerte von 359,22 und 66,65 mcg/ml festgestellt. Der Mittelwert $\bar{x}$ ($n = 13$) betrug 188,9 mcg/ml, die Standardabweichung s war $\pm 90,04$. Bei Cephacetril schwankten die Konzentrationen zwischen 461,01 und 53,27 mcg/ml. Der Mittelwert $\bar{x}$ ($n = 8$) mit 202,2 mcg/ml wies eine Standardabweichung von $\pm 136,0$ auf. Zwischen der 30. und 60. Minute lagen die Spiegel für Cephhrad in zwischen 101,0 und 45 mcg/ml. Bei 9 Meßwerten ergab sich ein Mittelwert von $\bar{x} = 82,71$ mcg/ml und eine Standardabweichung von $\pm 19,93$. Die Spiegel für Cephacetril (Extrema zwischen 101,39 und 34,86 mcg/ml, $\bar{x}$ ($n = 5$) = 55,6 mcg/ml; $s = \pm 27,02$) waren nur geringgradig niedriger.

3.3.1.2 Lebergewebe

Im Lebergewebe (Tabelle 7 und 8, Abb. 6) dagegen bestanden erhebliche Konzentrationsunterschiede für die beiden Antibiotika. Für die 14 Cephhrad inkonzentrationen in der Leber, die innerhalb der ersten 30 Minuten nach i.v.-Injektion des Antibiotikums bestimmt wurden, betrug der Mittelwert $\bar{x} = 72,62$ mcg/g Lebergewebe, die Standardabweichung s war $\pm 16,93$. Innerhalb der folgenden 2 Stunden erfolgte ein linearer Abfall der Konzentrationen. Aus den Meßergebnissen wurde eine lineare Regression, deren Gerade in Abb. 6 eingezeichnet ist, mit $y = -0,48 x + 77,1$ errechnet. Der Korrelationskoeffizient betrug $r = -0,76$.

Die Lebergewebskonzentrationen für Cephacetril lagen während der ersten 30 Minuten post injectionem im Mittel bei 5,83 mcg/g mit $s = \pm 2,17$ bei 12 Meßwerten. Somit betrugen die Cephacetrilspiegel im Durchschnitt 8 % der

in der Leber gefundenen Konzentrationen für Cephradin. Im weiteren Verlauf war auch für Cephacetril ein linearer Konzentrationsabfall zu beobachten, der durch folgende Gleichung charakterisiert wird:

$$y = - 0,043 x + 6,48; \quad r = - 0,52 \quad (\text{Abb. 6}).$$

.3.1.3 Quotient aus Antibiotikumkonzentration im Lebergewebe

und Antibiotikumkonzentration im Serum $\frac{K_L}{K_S}$

Sehr deutlich zeigt Abb. 7 das unterschiedliche Verhalten der Antibiotikumkonzentrationen beider Substanzen im Lebergewebe. Bei Betrachtung des Quotienten $\frac{K_L}{K_S}$ fiel für Cephradin ein Anstieg während der Beobachtungszeit von 2 Stunden auf. Bereits innerhalb von 15 Minuten wurde ein Mittelwert von $0,36 \pm 0,15$ ($n = 10$) erreicht. Dieser stieg auf $0,83 \pm 0,38$ ($n = 5$) zwischen der 90. und 140. Minute an.

Nach Cephacetrilgabe blieb der Quotient bei Werten zwischen 0,002 und 0,16, ohne die Tendenz zu einem Anstieg erkennen zu lassen.

Cephacetrilkonzentration (mcg/ml)		Probe										
in der Galle	im Serum	Patienten			Gesamt-							
		mit/ohne Hyperbilirubinämie			kollektiv							
	Gesamt-	kollektiv	n=17	$\bar{x}$	193,5	115,6	66,7	46,0	41,5	42,1	31,9	27,2
				$\pm s$	125,5	65,9	40,6	31,7	40,2	47,1	40,4	40,2
		mit/ohne Hyperbilirubinämie	n= 8	$\bar{x}$	187,9	117,9	65,6	44,9	43,8	46,9	36,2	31,2
				$\pm s$	122,1	71,6	42,2	33,2	50,3	51,7	43,7	40,9
	Patienten	mit/ohne Hyperbilirubinämie	n= 9	$\bar{x}$	177,0	113,5	67,7	47,0	39,5	37,9	28,1	23,9
	Gesamt-	kollektiv	n=17	$\bar{x}$	8,7	21,8	18,4	20,9	12,9	8,2	6,1	
				$\pm s$	12,3	18,6	12,2	22,3	14,6	11,3	8,2	
		mit/ohne Hyperbilirubinämie	n=8	$\bar{x}$	9,3	27,6	25,0	32,4	19,1	12,2	10,3	
				$\pm s$	8,4	17,2	13,4	35,3	21,5	15,4	16,7	
	Patienten	mit/ohne Hyperbilirubinämie	n=9	$\bar{x}$	8,2	16,6	12,6	10,7	7,3	4,7	2,4	
				$\pm s$	15,8	23,2	14,8	9,5	7,3	5,4	2,1	
				P<	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	

Tabelle 10 : Cephacetrilkonzentrationen im Serum und in der Galle

3.3.2.1 Serum

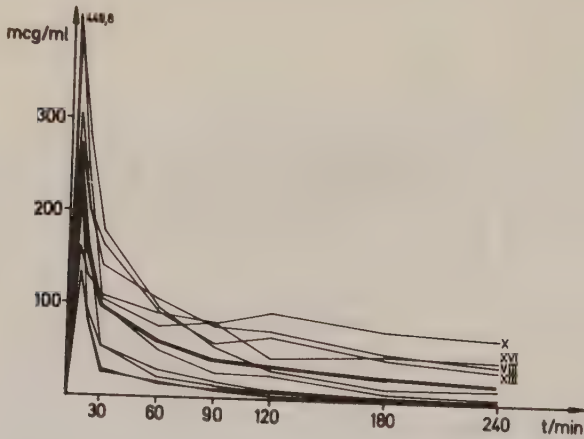


Abbildung 8 : Mittlere Cephradinkonzentration im Serum nach i.v.-Injektion von 2 g

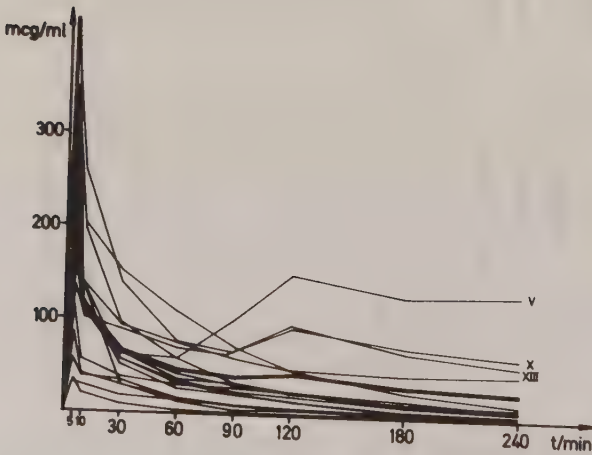


Abbildung 9 : Mittlere Cephacetrilkonzentration im Serum nach i.v.-Injektion von 2 g

Der Vergleich der Tab. 9 und 10 sowie der Abb. 8 und 9 zeigt, daß beide Substanzen sich in Bezug auf die Serumspiegel ähnlich verhielten. 5 Minuten nach der intravenösen Injektion waren Spitzenkonzentrationen nachzuweisen. Für Cephradine betrug der Mittelwert $263,0 \pm 98,9$ mcg/ml ($n = 10$), und für Cephacetril wurden durchschnittlich $193,5 \pm 125,5$ mcg/ml ($n = 17$) gemessen. Bis zur 30. Minute erfolgte dann ein steiler Konzentrationsabfall, der bei Cephradine geringgradig stärker ausgeprägt war als bei Cephacetril. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mittlere Konzentration beim Cephradine: $95,26 \pm 55,16$ mcg/ml ($n = 10$), beim Cephacetril: $66,76 \pm 40,63$ mcg/ml ($n = 17$). Dann fielen bei beiden Substanzen bis zur 240. Minute nach Antibiotikagabe die Serumspiegel weiter deutlich ab und zeigten kein unterschiedliches Verhalten.

3.3.2.2 Galle

Während der Untersuchungszeit von 255 Minuten differierte der Konzentrationsverlauf der beiden Substanzen in der Galle stark.

Cephradine erreichte seine höchsten Gallespiegel um die 75. Minute mit Werten von $\bar{x} = 86,44 \pm 75,18$ mcg/ml ($n = 17$), um dann bis zur 255. Minute auf durchschnittlich $25,92 \pm 35,93$ mcg/ml ($n = 17$) abzufallen.

Nach Cephacetrilgabe traten - von einer Ausnahme abgesehen - die maximalen Konzentrationen in der Galle bereits um die 45. Minute auf. Außerdem waren erheblich niedrigere Konzentrationen als nach Cephradine-Applikation festzustellen. Der Mittelwert betrug $21,83 \pm 23,1$ mcg/ml ($n = 17$). Am Ende der Beobachtungszeit konnten nur noch Konzentrationen von $\bar{x} = 4,78 \pm 8,89$ mcg/ml ($n = 17$) ermittelt werden.

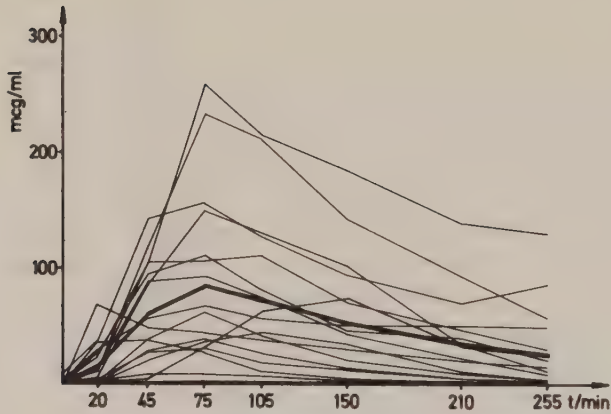


Abbildung 10 : Mittlere Cephadrinkkonzentrationen in der Galle nach i.v.-Injektion von 2 g

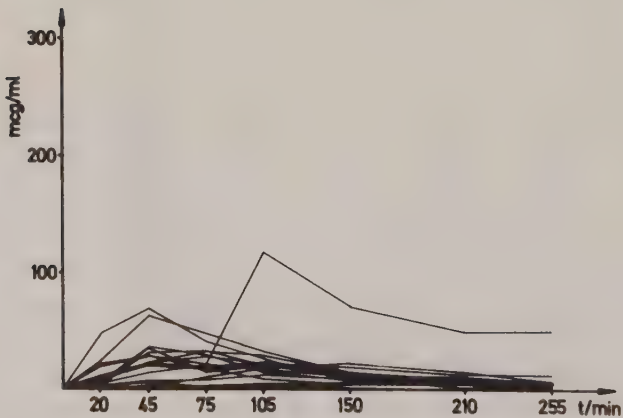


Abbildung 11 : Mittlere Cephacetrilkonzentrationen in der Galle nach i.v.-Injektion von 2 g

Patientin V zeigte mit einem Serum-Kreatinin von 1,82 mg% eine Einschränkung ihrer Nierenfunktion.

3.3.3 Quotient aus Antibiotikumkonzentration in der Galle und

Antibiotikumkonzentration im Serum (G/S).

Betrachtet man den Quotienten aus den Cephalosporinkonzentrationen in den zeitlich entsprechenden Galle- und Serumproben, so wird die unterschiedliche Pharmakokinetik von Cephradin und Cephacetril in Bezug auf die biliäre Ausscheidung besonders deutlich. Die Quotienten-Einzelwerte finden sich in den Tabellen 11 a und 12 a; die Mittelwerte der Quotienten von zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungstagen sind in den Tabellen 11 b und 12 b aufgeführt.

		Quotient							
Pat.		G_1/S_1	G_2/S_3	G_3/S_4	G_4/S_5	G_5/S_6	G_6/S_7	G_7/S_8	G_8/S_9
VIII	c	0,01	0,19	0,52	0,61	0,82	0,53	0,47	0,37
	d	—	0,43	0,23	0,34	0,33	0,32	0,32	0,34
IX	c*	—	0,00	0,32	0,82	1,27	0,65	0,67	0,39
	d	—	0,00	0,27	0,74	0,74	0,44	0,46	0,66
X	a	2,39	0,57	0,92	1,55	1,78	0,67	0,61	1,27
	b	1,61	0,07	1,85	1,95	1,40	1,44	1,20	1,21
XI	c	—	0,01	0,48	1,73	3,31	5,11	3,88	2,98
	d	—	—	0,32	0,54	1,08	1,23	1,39	0,65
XII	a	—	—	1,70	6,07	8,88	7,95	9,54	6,69
	b	—	0,25	1,59	3,24	3,68	2,85	2,74	1,72
XIII	c	—	0,08	0,59	0,82	0,69	0,47	0,78	0,41
	d	—	0,18	0,57	1,48	2,05	0,89	0,94	0,78
XIV	a	—	0,05	2,25	13,70	32,00	31,09	23,93	25,33
	b	—	0,04	4,57	7,06	9,92	13,99	7,46	5,98
XV	c	—	0,03	1,78	6,82	6,67	3,77	3,11	3,12
	d	—	0,01	1,21	2,29	1,99	1,86	1,79	1,77
XVI	a	—	0,00	0,01	0,15	0,29	0,28	0,27	0,19
	b*	—	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
XVII	c	—	0,00	0,04	0,67	1,50	3,02	2,78	0,76
	d	—	—	—	0,09	0,90	1,63	1,73	2,32

Tabelle 11 a : Cephradin: Einzelwerte der Quotienten.

* : bezeichnet die Patienten mit Hyperbilirubinämie

Quotient

Pat.	G_1/S_1	G_2/S_3	G_3/S_4	G_4/S_5	G_5/S_6	G_6/S_7	G_7/S_8	G_8/S_9
VIII	0,00	0,32	0,35	0,42	0,49	0,43	0,38	0,35
IX	—	0,00	0,28	0,77	0,97	0,55	0,55	0,52
X	2,07	0,29	1,33	1,73	1,56	1,02	0,93	1,23
XI	—	0,00	0,41	1,29	2,56	3,47	2,80	2,03
XII	—	0,13	1,65	4,35	5,51	4,27	4,07	2,34
XIII	—	0,13	0,58	0,12	1,40	0,67	0,86	0,58
XIV	—	0,05	3,38	9,42	16,06	20,88	14,87	12,90
XV	—	0,02	1,47	3,93	3,75	2,76	2,47	2,50
XVI	—	0,00	0,00	0,04	0,03	0,04	0,03	0,03
XVII	—	—	—	0,38	1,20	2,32	2,25	1,54

Tabelle 11 b : Cephradine: Mittelwerte der Quotienten
jeweils zweier aufeinanderfolgender
Untersuchungstage.

Pat. IX und XVI zeigten eine Hyperbilirubinämie
(siehe Abb. 4 a - d).

Quotient								
Pat.	G_1/S_1	G_2/S_3	G_3/S_4	G_4/S_5	G_5/S_6	G_6/S_7	G_7/S_8	G_8/S_9
I	c ⁺	—	0,05	0,27	0,45	0,43	0,38	0,32
	d ⁺	0,84	0,00	0,01	0,02	0,45	0,43	0,35
II	a ⁺	—	0,19	3,48	2,74	8,16	5,28	—
	b ⁺	—	2,11	1,04	4,71	6,94	6,82	1,55
III	c ⁺	—	2,10	2,91	4,34	2,30	1,22	4,36
	d ⁺	—	0,06	1,07	1,44	4,51	1,28	2,72
IV	a	—	0,02	0,31	0,29	0,94	0,83	0,96
	b	—	0,00	0,04	0,34	0,89	1,27	0,66
V	c ⁺	0,02	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,04
	d ⁺	0,05	0,01	0,07	0,00	0,06	0,06	0,03
VI	a	—	0,10	2,51	3,69	7,89	4,03	3,18
	b	—	0,96	1,76	3,37	4,74	2,00	2,58
VII	c ⁺	—	—	—	0,00	0,02	0,01	0,03
	d	—	—	—	—	—	—	0,04
VIII	a	—	0,00	0,07	0,20	1,05	0,64	0,57
	b	0,12	0,09	0,22	0,19	0,56	0,45	0,30
IX	c ⁺	—	—	—	—	—	—	0,04
	d ⁺	—	0,01	0,12	0,08	0,09	0,04	0,07
X	a	1,13	0,09	0,23	0,33	0,24	0,14	0,05
	b	0,47	0,04	0,29	0,47	0,29	0,30	0,27
XI	c	0,88	0,08	0,65	0,97	1,28	0,77	0,74
	d	—	—	0,13	0,96	1,84	1,34	0,56
XII	a	—	0,08	0,45	0,71	0,32	0,33	0,48
	b	—	0,02	0,64	1,31	1,82	0,89	0,60
XIII	c	—	0,01	0,39	0,26	0,23	0,13	0,26
	d	—	0,02	0,12	0,15	0,26	0,09	0,09
XIV	a ⁺	—	0,00	0,49	1,50	0,98	0,70	0,52
	b ⁺	—	0,01	0,93	0,83	0,52	0,39	0,45
XV	c	—	0,22	0,94	1,20	1,20	0,65	0,46
	d	—	0,01	0,93	0,97	0,82	0,58	0,33
XVI	a ⁺	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	b ⁺	—	0,00	0,00	0,00	0,00	—	—
XVII	c	—	0,00	0,02	0,08	0,20	0,73	0,86
	d	—	—	0,01	0,09	0,33	0,38	0,46

Tabelle 12 a : Cephacetril: Einzelwerte der Quotienten.

+ : bezeichnet die Patienten mit Hyperbilirubinämie.

Quotient

Pat.	G_1/S_1	G_2/S_3	G_3/S_4	G_4/S_5	G_5/S_6	G_6/S_7	G_7/S_8	G_8/S_9
I	—	0,03	0,15	0,25	0,43	0,40	0,33	0,46
II	—	0,91	2,44	3,39	7,49	5,93	10,14	—
III	—	1,03	1,95	2,57	3,25	1,26	3,45	1,56
IV	—	0,01	0,18	0,31	0,90	1,03	0,80	0,83
V	0,03	0,01	0,04	0,00	0,03	0,03	0,03	0,03
VI	—	0,59	2,06	3,52	6,34	2,63	2,87	2,27
VII	—	—	—	0,00	0,01	0,01	0,02	0,02
VIII	0,09	0,04	0,14	0,19	0,76	0,53	0,42	0,45
IX	—	0,01	0,06	0,05	0,06	0,05	0,02	0,05
X	0,75	0,07	0,26	0,40	0,35	0,21	0,17	0,19
XI	1,88	0,04	0,38	0,96	1,48	1,09	0,64	0,59
XII	—	0,04	0,54	0,99	0,89	0,54	0,53	0,39
XIII	—	0,02	0,24	0,20	0,30	0,11	0,17	0,11
XIV	—	0,01	0,70	1,16	0,73	0,57	0,48	0,37
XV	—	0,14	0,93	1,07	0,91	0,61	0,38	0,30
XVI	0,15	0,00	0,00	0,00	—	—	—	0,00
XVII	—	—	0,02	0,09	0,26	0,55	0,67	0,43

Tabelle 12 b : Cephacetril: Mittelwerte der Quotienten jeweils zweier aufeinanderfolgender Untersuchungstage.

Pat. I, II, III, V, VII, IX, XIV, XVI und XVII wiesen ein erhöhtes Serum-Bilirubin auf.
(siehe Abb. 4 a - d).

Wie aus den Tabellen 11 a und 12 a ersichtlich, traten innerhalb des Patientengutes größere Schwankungen des Quotienten G/S auf. Die Quotienten der einzelnen Patienten an den beiden Untersuchungstagen erwiesen sich jedoch als recht einheitlich. Daher können die Mittelwerte in den Tabellen 11 b und 12 b als repräsentativ angesehen werden.

Aus diesen Tabellen wird deutlich, daß für beide Cephalosporinderivate die Quotientenspitzenwerte ca. 120 - 150 Minuten nach Medikamentengabe beobachtet wurden. Jedoch erreichte der Quotient nach Cephradin-Applikation wesentlich höhere Werte als nach Cephacetrilgabe. Nicht selten war beim Cephradin ein Vielfaches der Antibiotikumkonzentration des Serums in der Galle zu messen. Dagegen gruppierten sich die Quotienten aus den Cephacetrilkonzentrationen um den Wert 1, ohne diesen in den meisten Fällen zu erreichen bzw. zu überschreiten.

3.3.4 Verhalten der Antibiotikakonzentrationen in Galle bei ----- Patienten mit Hyperbilirubinämie im Vergleich zu ----- Patienten ohne Hyperbilirubinämie -----

Während die Serumspiegel beider Substanzen von den Bilirubinwerten des Serums unabhängig waren, zeigte sich ein unterschiedliches Verhalten der Gallekonzentrationen in Abhängigkeit vom Serum-Bilirubin (Tabelle 9 und 10).

3.3.4.1 Cephradine

Bei einem Patientenkollektiv ohne Hyperbilirubinämie wurden 75 Minuten nach Antibiotikugabe Maximalwerte für die Gallenkonzentration von $117,4 \pm 76,1$ mcg/ml ($n = 11$) erreicht. Demgegenüber wiesen 6 Patienten mit pathologisch erhöhtem Serum-Bilirubin zum gleichen Zeitpunkt Cephradinkonzentrationen in der Galle auf, die in der Regel um 75 % niedriger lagen ($\bar{x} = 29,69 \pm 23,1$ mcg/ml). Ein entsprechendes Verhalten zeigten die Gallekonzentrationen für Cephradine in Abhängigkeit vom Bilirubingehalt des Serums bis zum Ende der Beobachtungszeit. Der Vergleich der Gallekonzentrationen beider Patientenkollektive ergab im t-Test signifikante Unterschiede von der 45. bis zur 210. Minute der Untersuchungszeit.

Der Quotient G/S zeigte analog den Gallekonzentrationen auch niedrigere Werte bei Hyperbilirubinämie (Tab. 11 a und 11 b). Der Mittelwert in der 75. Minute lag bei $\bar{x} = 0,40 \pm 0,51$ ($n = 2$). Dazu im Vergleich der Mittelwert zu demselben Zeitpunkt beim Patientenkollektiv ohne Bilirubinerhöhung: $\bar{x} = 2,70 \pm 3,15$ ($n = 8$).

3.3.4.2 Cephacetril

Vergleicht man die Konzentrationen in der Galle von Patienten mit und ohne Hyperbilirubinämie, so fällt kein deutlicher Unterschied auf. Spitzenkonzentrationen wurden in der Regel 45 Minuten nach Cephacetrilgabe erreicht. Zu dieser Zeit lagen die Mittelwerte von 9 Patienten mit Hyperbilirubinämie bei $16,68 \pm 23,22$ mcg/ml. Zum gleichen Zeitpunkt zeigten 8 Patienten mit normalem Bilirubingehalt des Serums einen Mittelwert von $\bar{x} = 27,62 \pm 17,28$ mcg/ml. Rechnerisch waren

die Konzentrationen beider Kollektive nicht signifikant voneinander verschieden.

Das Verhalten des Quotienten G/S (Tab. 12 á und 12 b) zeigte ebenfalls kaum Differenzen zwischen der ikterischen und anikterischen Patientengruppe.

4. DISKUSSION

Die vorliegenden Untersuchungen beinhalten die Frage nach der Eignung der Cephalosporinderivate Cephadrin und Cephacetril zur Behandlung von bakteriellen Gallenwegserkrankungen. Zur Klärung des Problems sollten folgende Beurteilungsgrundlagen beitragen:

1. antibakterielle Wirkung gegenüber den Keimen in der Galle
2. Beeinflussung der Antibiotikawirksamkeit durch Ikterus
3. Antibiotikakonzentrationen in der Galle bei gleichzeitig bestehenden Gallenwegsinfektionen und Nierenfunktionsstörungen.

4.1 Antimikrobiologische Aktivität

Für eine wirksame Therapie genügt es nach BARTMANN (1974) nicht, daß Antibiotika eingesetzt werden, die in ihrem Wirkungsspektrum die verantwortlichen Krankheitserreger einschließen. Es ist vielmehr genauso wichtig, daß die zur Hemmung bzw. Abtötung der Keime notwendigen Konzentrationen am Ort der Infektion erreicht werden können, ohne toxisch auf den Wirtsorganismus zu wirken. Um eine Konzentration im therapeutischen Bereich zu erzielen, bedarf es der Kenntnis der minimalen Hemmkonzentration (MIC) bzw. der bakterizid wirkenden Konzentration (MBC). Diese wurden von GADEBUSCH u. Mitarb. (1972) für Cephadrin, von KRADOLFER u. Mitarb. (1974) für Cephacetril durch In-vitro-Untersuchungen bestimmt. KNOTHE und LAUER (1973) ermittelten in Untersuchungen an einem größeren Kollektiv von Bakterienstämmen in vitro die antimikrobiologische Aktivität mehrerer Cephalosporinderivate, darunter auch die von Cephadrin und Cephacetril. Betrachtet man

die Antibiotikaspiegel im Serum, Lebergewebe und Galle unter dem Gesichtspunkt der antibakteriellen Wirksamkeit, so ergibt sich folgendes:

Nach i.v.-Injektion von 2 g Cephradin überschritten sowohl die Serum- als auch Gallespiegel die nach GADEBUSCH u. Mitarb. notwendige MIC bzw. MBC von 20 mcg/ml. Wir fanden im Serum noch 120 Minuten nach einmaliger Antibiotikumapplikation nahezu doppelt so hohe Konzentrationen ($\bar{x} = 36,9$ mcg/ml). In der Galle wurden nach einer Stunde kurzfristig Spitzenkonzentrationen von im Mittel 86,4 mcg/ml gemessen, die dann langsam abfielen und am Ende der Untersuchungszeit mit 25,9 mcg/ml noch über der notwendigen MIC lagen (siehe Tab. 9). Nach KNOTHE u. LAUER wären zur Abtötung aller pathogenen Keime in der Galle höhere Konzentrationen - z.T. > 100 mcg/ml-erforderlich. Derartig hohe Cephradinspiegel in der Galle zeigten sich nur kurzzeitig ca. 1 - 1 1/2 Stunden nach Antibiotikugabe bei Patienten ohne Hyperbilirubinämie. Die mittleren Spitzenkonzentrationen betrugen 117,3 und 101,9 mcg/ml. Im Lebergewebe wurden die nach KNOTHE u. LAUER geforderten Konzentrationen für einige gram-negative Keime nicht erreicht. Innerhalb der ersten 30 Minuten der Untersuchungszeit fanden wir eine mittlere Cephradinkonzentration von 72,62 mcg/g Lebergewebe, die dann kontinuierlich abfiel.

Legt man mit KRADOLFER u. Mitarb. (1974) die Empfindlichkeitsgrenze für Cephacetril mit 15 mcg/ml fest, so wurde diese im Serum für die Dauer von 4 Stunden, in der Galle durchschnittlich jedoch nur für einen Zeitraum von 1 Stunde überschritten. Schon 2 Stunden nach Antibiotikugabe sind die Gallespiegel bereits von 21,8 mcg/ml auf 12,9 mcg/ml abgesunken (siehe Tab. 10). Im Lebergewebe waren während des gesamten Untersuchungsintervalls die Konzentrationen zu gering, als daß die nach KRADOLFER u.

Mitarb. und auch die nach KNOTHE u. LAUER notwendigen Konzentrationen erreicht werden konnten. Die während der Untersuchungszeit in der Leber festgestellten Spiegel schwankten zwischen 2,1 und 9,4 mcg/g (siehe Tab. 8).

4.2 Pharmakokinetik unter besonderer Berücksichtigung der biliären Ausscheidung

Die Untersuchungen zeigten, daß Cephradin und Cephacetril über die Dauer des Untersuchungsintervalls sehr ähnliche Serumkonzentrationen aufwiesen. Im Lebergewebe und in der Galle differierten die Konzentrationen beider Präparate jedoch stark.

Cephradin wurde zunehmend in der Leber angereichert. Bis ca. 2 Stunden nach Antibiotikumgabe hatte eine Angleichung der Konzentrationen im Serum und Lebergewebe stattgefunden. Dies ist ersichtlich aus dem Quotienten $\frac{K_L}{K_S}$, der sich dem Wert 1 nähert ($\bar{x} = 0,83 \pm 0,38$) und ihn bei Pat. G sogar überschreitet (siehe Tab. 7). In der Galle wurden ca. 1 - 1 1/2 Stunden nach Cephgradingabe um ein Vielfaches höhere Spiegel als im Serum festgestellt. Zu dieser Zeit ließen sich mittlere Quotientenwerte von $G_5/S_6 : 3,35$ und $G_6/S_7 : 3,64$ errechnen. Eine maximale Cephradinanreicherung in der Galle konnte bei Pat. XIV mit folgenden Quotientenwerten beobachtet werden: $G_5/S_6 : 16,06$, $G_6/S_7 : 20,88$ und $G_7/S_8 : 14,87$ (siehe Tabelle 11 b). Wie aus Tab. 11 a und b und 12 a und b ersichtlich, ergeben sich bei einigen wenigen Patienten Quotienten > 0 aus Galle- und Serumleerwert. Das bedeutet, daß bereits eine - wenn auch nur geringe - Antibiotikumkonzentration zu Beginn der Untersuchung vorhanden gewesen ist oder aber eine unbeabsichtigte Kontamination der Probe vorlag. Die dem Leerwert folgenden Proben zeigen eindeutig, daß eine Kontamination vorgelegen

haben muß, denn die Antibiotikumkonzentrationen 5 Minuten nach der Applikation lagen weit unter dem Leerwert. Die meisten Leerwertbestimmungen ergaben auch keine Antibiotikumkonzentrationen. Damit sind die angegebenen hohen Leerwerte berechtigterweise zu verwerfen.

Vergleicht man die Gallekonzentrationen mit den Aktivitäten im Serum jeweils zu entsprechenden Zeitpunkten, so zeigt sich beim Patientenkollektiv ohne Ikterus eine längere Verweildauer des Cephhradins in der Galle, was beim Cephacetril nicht der Fall war. Infolge dieser Eigenschaft wäre Cephhradine in die 2. Antibiotika-Kategorie einzureihen, die BRETTE u. Mitarb. (1965/66) aufgrund des biliären Ausscheidungsmechanismus aufgestellt haben.

In Übereinstimmung mit BROGARD u. Mitarb. (1971) und KNOTHE, LAUER, HARTEL (1974) erwies sich in diesen Untersuchungen Cephacetril als ein Medikament mit niedriger biliärer Ausscheidung (1. Kategorie nach BRETTE etc). Die Substanz erreichte im Lebergewebe die höchsten Spiegel, die nur maximal 25 % der Antibiotika-Konzentration im Serum ausmachten, während der 1. Stunde nach i.v.-Injektion (siehe Tab. 10; Probe 3 : einer Serumkonzentration von 115,6 mcg/ml steht eine Gallekonzentration von 21,8 mcg/ml gegenüber). Ca. 2 Stunden nach Antibiotikugabe betrugen die Gallespiegel ~ 50 % der Serumkonzentrationen. Zu diesem Zeitpunkt war die mittlere Serumkonzentration auf 46,0 mcg/ml abgesunken, während die mittlere Gallekonzentration 20,9 mcg/ml betrug.

Als Erklärungsmöglichkeit für die niedrige biliäre Ausscheidung von Cephacetril zogen BROGARD u. Mitarb. (1972) eine Metabolisierung der Substanz in der Leber in Erwägung. Ein anderer Faktor mit negativer Wirkung auf die Gallengängigkeit mag die relativ hohe Bindung des Cephacetril an das Serumalbumin mit 23 - 34 %, gegenüber Cephhradine mit 6 %, sein. Durch den hemmenden Einfluß

der Eiweißbindung auf die Diffusion - unter anderem auch ins Lebergewebe - kann möglicherweise nur eine geringere Anreicherung in der Galle erfolgen.

4.2.1 Beeinflussung der biliären Ausscheidung durch Hyper- ----- bilirubinämie -----

SIMON und STILLE (1973) wiesen schon darauf hin, daß die Pharmakokinetik ein und derselben Substanz im Krankheitsfall bzw. bei Organfunktionsänderungen im Vergleich zum Normalfall sehr abweichen kann. Nach DÖLLE (1973) kann die bevorzugte Ausscheidung eines Medikamentes über die Galle bei Ikterus und Cholangitis eingeschränkt sein. In diesen Untersuchungen stellte sich heraus, daß eine Hyperbilirubinämie die biliäre Ausscheidung der getesteten Antibiotika beeinflusst.

Beide Präparate wiesen bei Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten durchschnittlich eine geringere Konzentration auf als bei Patienten ohne Ikterus. Diese geringeren Gallespiegel waren jedoch nur bei Cephhradine signifikant, nicht dagegen bei Cephacetril. Diese Tatsache läßt sich damit erklären, daß Cephacetril schon unter Normalverhältnissen nur in geringerem Maße in die Galle ausgeschieden wird und sich somit eine Hyperbilirubinämie nicht so stark auswirken kann wie beim Cephhradine, einem Medikament mit relativ guter Gallengängigkeit.

Die Ursache für die herabgesetzte biliäre Ausscheidung der Antibiotika bei unveränderten Serumkonzentrationen mag in der Beeinträchtigung der Leberfunktion durch Cholestase zu suchen sein. So konnten BROGARD u. Mitarb. (1972) in Studien zur klinischen Pharmakologie des Cephalosporins, einem dem Cephhradine sehr ähnlichen Cephalosporin-

derivat, bei einer Patientin mit einer biliären Zirrhose keine Gallenausscheidung des Antibiotikums feststellen. Ebenfalls KNOTHE, LAUER, HARTEL (1974) machten bei Cefazolin, SALES u. Mitarb. (1972) und IRMER, LUBACH u. SUCKER (1971) bei Cephalexin ähnliche Beobachtungen bei Lebererkrankungen oder partiellem bzw. totalem Gallengangsverschluß.

Einen Zusammenhang zwischen gemessenem Galle-Flow und Antibiotikaausscheidung in die Galle konnten wir nicht beobachten. Unabhängig von einem niedrigen oder hohen Gallefluß wiesen die Konzentrationen der Antibiotika die gleiche Größenordnung auf. Auch zeigten sich keine Beziehungen der Antibiotikakonzentrationen in der Galle zur Viskosität.

4.2.2 Antibiotikakonzentrationen bei Gallenwegsinfektionen und Nierenfunktionsstörungen

BROGARD u. Mitarb. machten 1973 auf die ansteigende biliäre Ausscheidung von Cephacetril bei eingeschränkter Nierentätigkeit aufmerksam. Die Frage, ob über einen erhöhten Serumspiegel aufgrund der herabgesetzten renalen Ausscheidung auch ein höherer Gallespiegel erreicht wird, läßt sich aus den vorliegenden Untersuchungen nicht beantworten, da nur wenige Patienten die notwendigen Voraussetzungen boten. Bei über den Durchschnitt erhöhten Serumwerten zeigten die Nierenkranken keine bedeutende Erhöhung der Cephradin-Konzentrationen in der Galle. Bei 3 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und erhöhten Serumkonzentrationen konnte für Cephacetril in einem Fall ein überdurchschnittlich hoher Spiegel in der Galle nachgewiesen werden (siehe Abb. 11).

4.3 Eignung der Cephalosporinderivate zur Behandlung von entzündlichen Gallenwegserkrankungen

Nach kritischer Abwägung der Vor- und Nachteile beider Substanzen ist Cephradine als das besser geeignete Therapeutikum zur Behandlung von Gallenwegsinfektionen anzusehen. Obwohl Cephradine und Cephacetril in ihrem antibakteriellen Spektrum und Aktivitäten weitgehend übereinstimmen, ist der Tatsache Rechnung zu tragen, daß Cephradine bezüglich der Diffusion ins Lebergewebe und der Gallengängigkeit günstigere Voraussetzungen bietet. Dies gerade ist aber bedeutsam bei der Behandlung von intrahepatischen Infektionen (Leberabszessen, Cholangiolitiden) und Infektionen der extrahepatischen Gallengänge. Um jedoch noch wirksamere Gallekonzentrationen, besonders bei ikterischen Patienten zu erzielen, müßte eine höhere Dosierung unter Berücksichtigung der Halbwertszeit in der Galle erfolgen. Nach den klinischen Untersuchungen von v. PERJES (1974) wäre eine Verabreichung höherer Dosen ohne die Gefahr von nennenswerten Nebenwirkungen oder Toxizität durchführbar, so daß eine effektive Behandlung von Cholangitiden etc. mit Cephradine möglich zu sein scheint.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Wir führten Untersuchungen über die biliäre Ausscheidung zweier Cephalosporinderivate an zwei Patientenkollektiven mit 17 und 24 Personen durch. Nach Injektion von 2 g Cephradin bzw. Cephacetril i.v. wurden Konzentrationsmessungen der Antibiotika in Serum, intraoperativ entnommenem Lebergewebe und Galle, die über ein T-Drain gesammelt wurde, bestimmt. Darüber hinaus wurden vor und während der Untersuchungen folgende Laborbestimmungen durchgeführt: Hb, Hkt, Leukozytenzahl, Elektrolyte (Na^+ , K^+ , Ca^{++}), Kreatinin, Bilirubin, alkalische Phosphatase, SGOT, SGPT, Gesamteiweiß und Elektrophorese. Wir fanden:

- 1) Für beide Cephalosporinderivate wurden annähernd gleiche Serumkonzentrationen erreicht.
- 2) Die Cephacetrilkonzentrationen im Lebergewebe erreichten nur durchschnittlich 8 % der Cephradinkonzentrationen im Lebergewebe.
- 3) Der Quotient aus Konzentration im Lebergewebe/Konzentration im Serum stieg nach Cephradin-Applikation auf den Wert 1. Nach Cephacetril-Injektion stieg die Konzentration in der Leber nicht an, der Quotient blieb bei Werten um 0,1.
- 4) Nach Cephgradingabe wurden hohe Gallespiegel ($\bar{x} = 86,44 \text{ mcg/ml}$) beobachtet, nach Cephacetril blieben die Konzentrationen in der Galle weitaus niedriger ($\bar{x} = 21,83 \text{ mcg/ml}$).
- 5) Cephradin wurde in der Galle angereichert. Der Quotient aus Konzentration in der Galle/Konzentration im Serum stieg 1 - 1 1/2 Stunden nach Cephradininjektion auf $\bar{x} = 3,35$ und $\bar{x} = 3,64$ an. Die Quotienten aus den Cephacetrilkonzentrationen blieben unter 1,0.

- 6) Die Höhe der biliären Ausscheidung von Cephradine weist eine Abhängigkeit vom Bilirubingehalt des Serums auf. Bei Hyperbilirubinämie wurden um 75 % niedrigere Cephradinkonzentrationen in der Galle beobachtet.

Aufgrund dieser Ergebnisse wäre Cephacetril in die 1., Cephradine hingegen in die 2. von BRETTE u. Mitarb. (1965/66) aufgestellte Antibiotika-Kategorie einzureihen. Cephradine ist somit wegen seiner höheren Ausscheidung in Leber und Galle zur Behandlung von Gallenwegsinfektionen besser geeignet.

5. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- BARTMANN,K.: Allgemeine Chemotherapie, Antimikrobielle Chemotherapie, 1 - 32,
u. Cephalosporine, Antimikrobielle Chemotherapie, 71 - 82
Springer-Verlag 1974
- BRETTE,R. et al. zitiert bei E. Ventura; M.L.Zeneroli
Schweizer Rundschau Med. (Praxis)
62, 509 - 513 (1973)
- BROGARD,J.M., P.HAEGELE, M.DORNER, F.KUNTZMANN, J.LAVILLAUREIX,
J.STAHL: Comparative Biliary Excretion of Different
Cephalosporins. Pharmacokinetic study.
Adv. in antimicr. and antineopl. Chemotherapy
I / 1, 13 - 16 (1971)
- BROGARD,J.M., P.HAEGELE, M.DORNER and J.LAVILLAUREIX:
Biliary Excretion of a New Semisynthetic
Cephalosporin, Cephacetril.
Antimicr. Agents and Chemotherapy
3, 19 - 23 (1973)
- BROGARD,J.M., F.KUNTZMANN, H.JAHN, C.BOLLACK, J.LAVILLAUREIX,
J.STAHL: Klin. Pharmakologie des Cephalosporins.
Int. J. clin. Pharmacol. (Beiheft Oracef)
60 - 70
- DÖLLE,W.: Diagnose und Therapie bakterieller Gallen-
wegserkrankungen.
Therapiewoche 23 / 32 , 2589-2954 (1973)
- GADEBUSCH,H.H., G.J.MIRAGLIA, H.J.BASCH, C.GOODWIN, S.PAN,
K.RENZ: Cephadrin - A New Orally Absorbed Cephalo-
sporin Antibiotic.
Adv. in Antimicr. and Antineopl. Chemotherapy
I / 2, 1059 - 1062 (1972)

- GEDIGK, P.: Gallenblase und Gallenwege.
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der
Pathologischen Anatomie.
M. Eder u. P. Gedigk
29. Auflage, S. 541, Springer-Verlag
- GERNER, G.: Chemotherapie der Gallenwegsinfektionen.
Fortschr. Med. 82 / 7, 251 - 254 (1964)
- IRMER, W., D. LUBACH, U. SUCKER:
Cephalexinbestimmungen in Serum, Urin,
Galle, Peritonealexsudat und Knochenmark.
Dtsch. Med. Wschr. (Sonderdruck)
Nr. 11, 464 - 468 (1971)
- JAWETZ, E., J. L. MELNICK, E. A. ADELBERG:
Antimikrobielle Chemotherapie
in: Medizin. Mikrobiologie
3. Auflage S. 160, Springer-Verlag
- KLASTERSKY, J., D. DANEAU and D. WEERTS:
Cephradine.
Chemotherapy 18, 191 - 204 (1973)
- KNOTHE, H., B. LAUER: Die mikrobiologische Aktivität von
Cephalotin, Cephalexin, Cephacetril,
Cephradin, Cephazolin und Cephmandol.
in: Cephalosporin-Symposium 1973, 80 - 88,
hrs. v. W. Siegenthaler und E. Gmachl.
Verlag Urban & Schwarzenberg.
- KNOTHE, H., B. W. LAUER, W. HARTEL:
Die Gallenausscheidung von Cefazolin.
Infektion II, 54 - 59 (1974)
- KRADOLFER, F., T. AHRENS, J. GELZER, W. VISCHER u. W. ZIMMERMANN:
Experimentelle Auswertung des neuen
Cephalosporin-Antibiotikums Cephacetril.
Schweiz. med. Wschr. 103, 711 - 718 (1973)

- KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN: Antimikrobielle Wirkstoffe
(Chemotherapeutika und Antibiotika).
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
6. Auflage, S. 210 - 211 (1974)
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart
- MATTERN, H.: Antibiotikatherapie in der Allgemeinpraxis.
Der Prakt. Arzt, 11, 204 - 210 (1974)
- MAURICE, P.N., W. RIESS, A. WELKE and K. AMSON:
Celospor (C 36278 - Ba), ein neues Anti-
biotikum aus der Cephalorinreihe:
Pharmakokinetik und klinische Prüfung.
Schweiz. med. Wschr. 103, 718 - 724 (1973)
- MÜLLER, W.A.: Pharmakotherapie und Diät bei Gallenwegs-
erkrankungen.
Therapiewoche 18 / 38, 1691 - 1698 (1968)
- NEISS, S. EDWARD: CEPHRADINE ' A Summary of Preclinical
Studies and Clinical Pharmacology.
J. Irish Med. Ass. Suppl.
66 / 6 , 1 - 12 (1973)
- v. PERJES, O.C.: Klinische Untersuchungen des neuen
Cephalosporinderivates Cefradin.
Med. Welt, 25 (N.F.), 1564 - 1568 (1974)
- SALES, J.E.L., Marion SUTCLIFFE, F. O'GRADY:
Cephalexin Levels in Human Bile in Presence
of Biliary Tract Disease.
Brit. Med. J., August 1972, 441 - 443
- SIMON, C. und W. STILLE: 1. Grundbegriffe der Chemotherapie
2. Cephalosporine
in: Antibiotika-Therapie in Klinik u. Praxis
2. neubearbeitete Aufl. 4-13 u. 55 -65 (1973)
F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart - New York
- WEIS, H.J.: Die Therapie der Gallenwegsinfektionen im
Hinblick auf ihre Pathogenese.
Therapiewoche 23 / 16, 1393 - 1396 (1973)

Für die Überlassung des Themas, die stete Unterstützung und Beratung während der gesamten Arbeit sowie für die Übernahme des Referates bin ich Herrn Professor Dr. D. Maroske zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. H. Hamelmann danke ich für die Übernahme des Correferates.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. H. Knothe, da er die Bestimmung der Antibiotikakonzentrationen im Hygiene-Institut der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt ermöglichte.

Ferner danke ich allen, die mich bei der Durchführung meiner Untersuchungen unterstützt haben, besonders Fräulein Kresse für freundliche Beratung in labortechnischen Dingen.

L e b e n s l a u f

Am 13. Juli 1949 wurde ich als erstes Kind des Stadtoberamtsrates Hans Rox und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Kayser, in Beverungen geboren.

Nach 4-jähriger Volksschulzeit in Herstelle besuchte ich das König-Wilhelm-Gymnasium in Höxter, an dem ich am 28. Juni 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Mit dem Wintersemester 1968/69 begann ich mein Hochschulstudium an der Philipps-Universität in Marburg. Nachdem ich ein Semester allgemeine Naturwissenschaften und vier Semester Biologie studiert hatte, legte ich am 14. April 1971 im Fach Biologie das Vordiplom ab. Dieses wurde als naturwissenschaftliche Vorprüfung in der Medizin anerkannt, so daß ich das Medizinstudium im 3. vorklinischen Semester fortsetzen konnte.

Am 26. März 1973 absolvierte ich die ärztliche Vorprüfung. Im Anschluß daran studierte ich zwei Semester an dem akademischen Lehrkrankenhaus in Kassel, das der Philipps-Universität in Marburg angeschlossen ist. Die ärztliche Prüfung bestand ich am 20. August 1976.

Am 13. September heiratete ich den Medizinalassistenten Franz-Josef Haxter.

Meine akademischen Lehrer in Marburg und Kassel waren
die Damen und Herren Professoren und Dozenten

Amon, Aust, Beckmann, Buchholz, Dehnicke, Dimroth,
Dombrowski, Exner, Giebel, Hamelmann, Haberich, Hamm,
Heinecker, Hensel, Hering, Hildebrandt, Hilgermann,
Hort, Huch, Karl, Karlson, Kessel, Klaus, Klein,
Kleinsasser, Koecke, Koransky, Kreutz, Krokowski,
Lauer, Lenski, Linneweh, Maroske, Martini, Nultsch,
Pfau, Petry, Rodeck, Rohen, Schneider, Scriba, Senger,
Siegert, Straub, Suchenwirth, Voss, Walcher, Walters,
Weppler, Wildhirt, Wolf, Wulf, Zinganell.

